

389
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° 101

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{lle} Jeanne PRIEUR

Née à Segré, le 14 juin 1891

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION DE L'ERGOSTÉRINE
IRRADIÉE

DANS LE TRAITEMENT DU RACHITISME
ET DE LA TÉTANIE

Président : M. LABBÉ, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{lle} Jeanne PRIEUR

Née à Segré, le 14 juin 1891

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION DE L'ERGOSTÉRINE
IRRADIÉE

DANS LE TRAITEMENT DU RACHITISME
ET DE LA TÉTANIE

Président : M. LABBÉ, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}. ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

LES PROFESSEURS

MM

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale,	DESGREZ.
Bactériologie,	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale,	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie,	Maurice VILLARET
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale,	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants,	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale,	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose,	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique,	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique,	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique,	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale,	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire,	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE. Neurologie et psychiatrie.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN. . Pathologie médicale
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIERE Chimie biologique.
 BROCO. . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHIRAY . . . Pathologie médicale.
 CLERC. . . . Pathologie médicale.
 DEBRÉ Hygiène.
 DOGNON. . . . Physique.
 DONZÉLOT . . Pathologie médicale.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FIESSINGER. Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.

MM.

JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . . Anatomie pathologique.
 LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE . Pathologie mentale.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MATHIEU. . . Pathologie chirurgicale
 MERCIER (F.) Pharmacologie.
 METZGER . . . Obstétrique.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . . Anatomie.
 PHILIBERT. . Bactériologie.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Fils. Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.

MM.

RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.
 N. Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALGLAVE . .	Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ

Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Officier de la Légion d'honneur
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROBERT DEBRÉ

Médecin de l'Hôpital Beaujon
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui m'a guidée dans cette thèse
et m'a toujours conseillée pendant
mes études médicales. En témoi-
gnage de ma profonde reconnais-
sance et de mon respectueux atta-
chement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR TAURET

A MONSIEUR LE DOCTEUR SIMONNET

*Qui ont bien voulu mettre à ma
disposition leurs documents d'ex-
périmentation.*

*En témoignage de ma bien
vive reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES ARAGO

Chevalier de la Légion d'honneur

En témoignage de très affectueuse gratitude pour les conseils si éclairés et l'aide si dévouée qu'il m'a toujours prodigués.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SÉMELAIGNE

Ancien Interne des Hôpitaux
Assistant à l'Hôpital des Enfants-Malades

En témoignage de sincère reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACTION DE L'ERGOSTÉRINE
IRRADIÉE
DANS LE TRAITEMENT DU RACHITISME
ET DE LA TÉTANIE

INTRODUCTION

La connaissance des rayons U.-V. remonte aux temps lointains, où l'on utilisait l'exposition aux rayons solaires, dans la cure de nombreux troubles de la croissance, dans celle d'affections chirurgicales, dans les tuberculoses osseuses, etc.

Mais c'est à ces dernières années seulement qu'appartient la diffusion de l'emploi des rayons U.-V. du spectre; depuis que les progrès scientifiques, et une minutieuse étude de l'appareillage ont permis de construire des lampes à vapeur de mercure, qui mettent à la portée des praticiens l'usage des U.-V.

Le maniement de ces appareils, simples et portatifs, est très facile, et peut être fait par tout médecin minutieux, puisque, à volonté, on peut varier le

champ et l'intensité de l'irradiation et même en modifier la nature propre par l'usage de différents filtres.

Les nombreux essais faits, d'une part dans la cure du rachitisme des rats blancs, d'autre part, dans celle de la tétanie, ayant apporté des résultats vraiment intéressants, l'emploi des rayons U.-V. devint vite de pratique courante en clinique dans le traitement de ces deux affections de l'enfance. Cette nouvelle thérapeutique donna vite en médecine infantile, les mêmes résultats satisfaisants que dans les essais expérimentaux.

Cependant, l'usage des rayons U.-V. rencontre parfois de grandes difficultés en pratique.

Très répandu dans les grandes villes et les centres, le traitement par les U.-V. n'est pas d'un emploi aussi fréquent dans les campagnes, où, souvent encore, le médecin n'a pas à sa disposition de courant électrique, et où la clientèle s'échelonne sur de trop grandes distances.

De plus, de nombreuses séances sont nécessaires, 2 ou 3 fois par semaine, pendant en général plusieurs mois, et pour la clientèle externe d'hôpital, il s'agit de perdre une matinée par séance. Perte de temps, perte d'argent, parfois perte de situation lorsque le chômage existe. Aussi est-ce dans le milieu où la tétanie et le rachitisme sont le plus fréquents, du fait d'une alimentation et d'une hygiène plus défectueuses, que les résultats obtenus sont les moins constants, la régularité du traitement

ne pouvant être obtenue, au grand préjudice des petits malades.

Cet écueil ne pouvait manquer de susciter de nouveaux travaux scientifiques, tendant à obtenir des résultats comparables à ceux du traitement par les rayons U.-V., sans en avoir les difficultés de réalisation.

C'est au cours de nombreuses expériences, tant expérimentales que cliniques, en Amérique, en Allemagne, en Angleterre, puis en France, que l'on constâta que la propriété antirachitique des rayons U.-V. pouvait être transmise et fixée, à des substances, à des aliments, non actifs par eux-mêmes, qui, sous l'influence de l'irradiation, acquéraient des propriétés préventives et curatives du rachitisme.

Les travaux, très nombreux, qu'a suscités cette découverte, tendent à rechercher quelle est la substance la plus activable qui puisse être employée, sous la forme pharmacodynamique la plus pratique.

HISTORIQUE

Il résulte de la vieille et longue expérience de nombreux auteurs, que l'éclosion du rachitisme de l'enfant est favorisée par différents facteurs.

Il évolue plus fréquemment en hiver, dans les régions mal ensoleillées, dans les milieux pauvres, où règnent de multiples causes de misère physiologique : la mauvaise hygiène, les promenades insuffisantes, l'alimentation artificielle, etc.

L'influence de la lumière solaire sur son amélioration fut rapidement constatée, mais ce n'est guère qu'en 1918, qu'Hudlschinsky fit connaître que cette action curative bienfaisante et si puissante, était due aux rayons ultra-violet du spectre.

C'est à cette époque que l'on commença à traiter le rachitisme par les seuls rayons U.-V., s'appliquant aussi bien à le prévenir qu'à le guérir. Le perfectionnement actuel des lampes à vapeur de mercure, en a répandu l'usage, et dans les pays scandinaves par exemple, comme en Allemagne du Nord, il est d'un emploi courant dans les centres et les cliniques d'enfants. On y est arrivé, par des bains de lumière ultra-violette, à suppléer à la carence solaire et à prévenir, comme à enrayer les lésions rachitiques.

Mellamby en 1918, Hume, puis Goldblatt et Soames en 1922, continuant à expérimenter et à étudier très attentivement l'action des vitamines, remarquèrent que des rats blancs, dans le régime desquels on avait soustrait tout aliment contenant des vitamines A, ne devenaient cependant pas rachitiques, s'ils étaient irradiés par les rayons U.-V.

Poussant plus loin leur expérimentation, ils constatèrent que si, à ces mêmes régimes carencés en vitamines A, on ajoutait des fragments de foie de rats ayant été exposés à la lumière ultra-violette, le rachitisme ne se produisait pas, l'élément antirachitique ayant été apporté par le foie ingéré.

Plus tard encore, Nelson et Steenbock et leurs élèves, soumettant des rats à un régime rachitigène, ne virent pas apparaître de lésions rachitiques, si la même cage contenait des rats irradiés. On pensa d'abord que cette protection était due à la présence d'une radiation secondaire, mais bientôt on conclut, que les rats en expérience avalant les excréta des rats irradiés, absorbaient ainsi l'élément antirachitique.

Un an plus tard, Hume et Smith, poursuivant leurs travaux sur l'action des rayons U.-V sur le rachitisme expérimental des rats blancs, soumirent ceux-ci au régime 84 de Pappenheimer, carencé en phosphore, et ainsi qu'il est indiqué, mirent les cages dans l'obscurité, pour qu'il y ait aussi carence solaire.

Mais tous les deux jours, enlevant au préalable

les rats, ils exposèrent les cages pendant 10 minutes à l'action des rayons U.-V.

Les rats expérimentés ne devinrent pas rachitiques, et contrairement à l'avis de Webster et de Hill, Hume et Smith conclurent que la présence de l'air atmosphérique était nécessaire pour développer l'action des rayons U.-V.

Ces essais furent repris de nombreuses fois, et l'on arriva enfin à constater que, si l'on prenait soin de nettoyer complètement les cages, sans qu'il y reste le moindre déchet, puis, si ensuite, on les irradiait, les rats devenaient tout de même rachitiques. Si, au contraire, on laissait la paille, les débris d'aliments, un peu de bois dans la cage, et qu'on les soumettait ainsi aux rayons U.-V., les rats étaient protégés, et le régime rachitigène n'avait plus d'action, les lésions n'apparaissant pas.

Mais si, reprenant la même expérience, on mettait ensuite hors de portée des rats, la paille et les déchets, on voyait apparaître le rachitisme.

Il fallut de nombreux essais, pour arriver à conclure, que : des substances qui, jusque-là, étaient impuissantes à protéger du rachitisme ou à le guérir, contenaient un facteur, qui, sous l'influence des rayons U.-V., était susceptible d'être activé et d'acquiescer des propriétés antirachitiques.

En même temps, on admettait que l'action de cette substance irradiée se faisait sentir lorsqu'elle était ingérée avec les aliments.

Les publications de ces faits nouveaux et d'un si

gros intérêt scientifique et thérapeutique, suscitèrent d'abord en Amérique, puis en Angleterre et en Allemagne, et enfin en France, où Lesné, Mouriquand et leurs élèves furent dans les premiers expérimentateurs, de nombreuses recherches, tendant à fixer quelles étaient les substances contenant un principe antirachitique susceptible d'être activé par les rayons U.-V.

SUBSTANCES ANTIRACHITIQUES

Depuis longtemps on connaissait l'action antirachitique de l'huile de foie de morue, qui prévenait et guérissait cette affection de l'enfance, mais on ne savait à quoi attribuer ce pouvoir thérapeutique. L'iode, les alcaloïdes, les produits saponifiables qui en avaient été isolés, n'en constituaient pas le principe actif, lorsque, isolément, on recherchait leur action.

Seul l'insaponifiable se montrait actif.

D'autre part, on constata que des substances très riches en facteur lipo-soluble A, telles que les carottes et les épinards, étaient presque dépourvues de pouvoir antirachitique. Il existait donc une vitamine antirachitique, la vitamine D, différente de la vitamine A.

Les recherches s'orientèrent donc vers les corps gras, d'origine végétale et animale, surtout vers leur insaponifiable. Bills en particulier, ainsi que Hess et Weinstock, établirent une échelle d'activité, et conclurent que seules, les huiles de poisson étaient vraiment capables d'être activées par les rayons U.-V.

On expérimenta sur deux groupes de substances :

1^o Celles qui, comme l'huile de foie de morue étaient actives par elles-mêmes ;

2^o Celles qui n'avaient aucune action anti-rachitique avant d'être irradiées.

Et parmi ces dernières on distingua :

a) Le lait, sous ses différentes formes ;

b) Les substances chimiques appartenant à :

1^o La chimie organique, tels que les lipoïdes, soit d'origine végétale, soit d'origine animale ;

2^o La chimie minérale, la substance type étant le chlorure de magnésium.

HUILE DE FOIE DE MORUE.

L'huile de foie de morue fut étudiée particulièrement, comme nous l'avons dit plus haut.

Recherchant, tour à tour l'action de toutes les substances qui la composent, on arriva à localiser le pouvoir antirachitique dans la partie insaponifiable, obtenue par ébullition en présence de savon de potasse et représentant environ la 1/200^e partie de l'huile de foie de morue.

Ce résidu insaponifiable renferme, pour la plus grande partie, des lipoïdes du groupe de la cholestérine, associés à une faible quantité d'hydrates de carbone.

Non irradiée, l'huile de foie de morue est active, mais de grandes quantités doivent en être absorbées par l'enfant, et ici est l'écueil, si l'on a affaire à un petit malade au tube digestif fragile, ou même aussi

si ce médicament doit être ingéré pendant les chaleurs.

Il était naturel d'espérer augmenter l'activité de l'huile de foie de morue en la soumettant à l'action de rayons U.-V. et d'arriver ainsi à en donner une quantité moindre pour obtenir un effet égal, sinon supérieur.

L'expérience fut tentée par Adam, mais le résultat en fut très décevant. Non seulement l'irradiation n'augmentait pas l'action curative de l'huile de foie de morue, mais au contraire elle la diminuait, et si on prolongeait l'exposition aux rayons U.-V., elle arrivait à la faire complètement disparaître.

Il fallait donc admettre qu'il y avait un maximum d'activité, qui, une fois atteint, si on cherchait à l'augmenter, tendait au contraire à diminuer jusqu'à sa disparition complète.

LAIT.

Les recherches continuèrent et furent orientées vers le lait, aliment normal et rationnel du nourrisson, vers le jaune d'œuf, la farine de blé ou d'avoine, la viande, la peau d'homme et de veau, la bile, la caséine, etc., les résultats obtenus variant suivant la matière, mais étant tous satisfaisants.

En 1925, Hess et ses collaborateurs, expérimentent sur de nombreux enfants, le lait irradié. On se servit de lait frais, lait de femme et lait de vache, puis de laits concentrés, mais rapidement on adopta

le lait sec. Sous cette forme, en effet, le lait est beaucoup plus facile à manier, sa conservation est plus parfaite, et les procédés de stérilisation ont respecté davantage sa composition chimique et biologique.

Les résultats obtenus dépassèrent les espérances des expérimentateurs. Sous l'influence de l'exposition aux rayons U.-V., le lait acquiert un pouvoir antirachitique analogue et même supérieur à celui de l'huile de foie de morue. Il a l'avantage sur celle-ci, d'être d'une ingestion plus facile, et d'autre part ce pouvoir curateur, persiste pendant des mois après que l'on a soustrait le lait à l'irradiation, si l'on a soin de le mettre à l'abri de l'air.

Là aussi, comme pour l'huile de foie de morue, et comme pour d'autres substances, ainsi que nous le verrons dans la suite, il y a un plafond d'activation qui est de quelques minutes d'irradiation, et au delà duquel le pouvoir antirachitique s'atténue et finit par disparaître.

Le lait sec irradié a cependant quelques inconvénients, pouvant, sous l'influence des rayons U.-V., acquérir une odeur et un goût rappelant ceux de l'huile de foie de morue, transformation que Gyorgy qualifie de « jécourisation du lait ». De plus, il peut y avoir destruction partielle sinon complète des vitamines A et C.

Hess et Weinstock, ajoutant 5 % de lait sec irradié au régime rachitigène, préviennent le rachitisme

expérimental, ce qui ne pouvait être obtenu avec le lait sec non irradié.

Gyorgy obtient les mêmes résultats. Sur 18 nourrissons traités, 16 sont guéris, 2 améliorés. Wieland et Hottinger obtiennent 11 guérisons sur 13 enfants soignés. Ceci en 2 à 5 semaines.

En France, Mouriquand, Lesné et leurs collaborateurs observent les mêmes résultats remarquables, et assurent que le lait sec irradié est un excellent facteur de fixation du phosphore et du calcium, et que son action est comparable à celles de l'huile de foie de morue et des rayons U.-V.

Les expériences sur le rat, et les expériences cliniques donnent des résultats similaires, malgré les différences de lésions observées chez l'homme et chez l'animal.

On remarquera l'intérêt considérable de ces découvertes, en constatant que ces résultats remarquables ont presque tous été obtenus chez des nourrissons, qui n'ont pas été retirés de leur milieu habituel, et chez lesquels on est parvenu à guérir le rachitisme et la tétanie.

Marfan, très tôt également, s'intéressa à la question, et s'appliqua à donner une posologie exacte pour l'emploi du lait sec irradié.

HUILES ET GRAISSES.

Cependant, au cours de nombreux travaux on avait constaté, et c'est à Hess et Steenbock que l'on dut la première observation, que dans les corps

activables, on retrouvait constamment des lipoides du groupe cholestérique.

Les huiles minérales restèrent complètement inactives, seules les huiles et les graisses végétales ou animales se montrèrent activables, l'étude de la composition chimique de ces dernières, montrant qu'elles étaient toutes plus ou moins riches en stérines. Ces faits orientèrent les recherches vers l'étude de l'action des rayons U.-V. sur le cholestérol, principal constituant de l'insaponifiable,

CHOLESTÉROL.

De divers côtés, d'abord aux Etats-Unis à la suite de Hess, puis en France, avec Fabre et Simonnet, les essais continuèrent, et prouvèrent que le cholestérol, inactif avant d'être irradié, acquérait un pouvoir antirachitique certain après avoir été exposé aux rayons U.-V. Il était alors logique de penser que le cholestérol subissait une transformation photochimique, qui lui conférait un pouvoir antirachitique.

Le rachitisme des rats blancs se montra enrayé ou guéri, par l'ingestion de doses quotidiennes de 1 mgr. environ de cholestérol irradié, l'irradiation ayant duré de 1/4 d'heure à 1/2 heure.

Des résultats cliniques, du même ordre, furent obtenus en Allemagne, en Angleterre, en Suisse. On essaya même l'injection sous-cutanée de ce produit, et on obtint des résultats similaires à

ceux que donnait l'ingestion du cholestérol irradié.

Le temps d'irradiation utile nécessita des tâtonnements, mais on trouva que, dans le rachitisme expérimental, les résultats obtenus étaient très différents les uns des autres, suivant le temps qu'avait duré l'irradiation.

Fabre et Simonnet se servirent de rats soumis à un régime rachitigène auxquels ils donnèrent 1 mgr.5 par jour de cholestérol irradié, tandis que des témoins recevaient une même quantité de cholestérol non irradié.

Au bout de 25 jours d'expérience, les rats étaient sacrifiés. Leur poids avait presque doublé, et voici ce que donnait l'expérience :

Les rats témoins ayant reçu du cholestérol non irradié, ainsi que les rats ayant du cholestérol irradié 1 heure, montraient des lésions typiques de rachitisme, tandis que ceux qui avaient reçu 1 mg. 5 journellement de cholestérol irradié 1/4 d'heure, étaient indemnes de rachitisme ; et que le cholestérol irradié 3/4 d'heure donnait des résultats douteux. La protection était aussi complète qu'avec des doses quotidiennes de 15 à 30 cgr. d'huile de foie de morue.

Cependant les auteurs allemands cherchèrent à isoler la cholestérine à l'état d'absolue pureté, pensant que celle-ci, irradiée, constituait le support de la vitamine D, vitamine antirachitique. Mais alors, ce produit très pur, fut trouvé insensible à l'action des R. U.-V., seuls les stérols, qui dans la nature,

se trouvent toujours associés à la cholestérine, à l'état d'impuretés ou de traces, se montraient activables.

Partant de ces données, Hess, Steenbock et Black, Rosenheim et Webster, Windaus, recherchèrent dans les cholestérines, quel était l'élément que l'exposition aux R. U.-V. rendait antirachitique.

Ils constatèrent que seuls, les stérols d'origine végétale étaient activables, et systématiquement, ils expérimentèrent ces substances, pour arriver à isoler celle, qui après irradiation, donnèrent biologiquement les résultats les plus actifs.

ERGOSTÉRINE.

Ils s'adressèrent à un stérol, découvert par Ch. Tanret, dès 1889, dans l'ergot de seigle, et dénommé par lui, ergostérine, stérol dont il avait indiqué les principales propriétés. Ce même stérol, qui fut retrouvé plus tard par Gérard, dans divers champignons, dans la levure de bière, et aussi dans les algues, possède, à doses infinitésimales, lorsqu'il a été exposé aux rayons U.-V., les propriétés antirachitiques de la vitamine D.

L'ergostérine non irradiée, serait donc une provitamine, que l'exposition à la lumière ultra-violette transformerait en un corps, qui jouit des propriétés de la vitamine D.

C'est actuellement, grâce aux patientes recherches de chimistes, de physiologistes et de cliniciens, une

substance chimique nettement définie, douée d'un pouvoir antirachitique considérable, après irradiation, pouvoir que l'on ne connaissait que chez la vitamine D.

Nous ne voulons pas, dans cette étude restreinte, nous étendre longuement sur les propriétés physiques et chimiques de l'ergostérine, mais il est quelques données que nous croyons indispensable de résumer, avant de relater les résultats qui ont été obtenus par son utilisation thérapeutique.

Découverte en 1889 par Ch. Tanret, ainsi que nous l'avons dit plus haut, puis étudiée ensuite par E. Gérard, elle resta longtemps une substance chimique, sans utilisation thérapeutique, jusqu'au jour où Windaus et Pohl, constatèrent sa puissante activité antirachitique, après irradiation par les rayons U.-V.

Elle existe à l'état de traces dans les graisses animales et végétales, mais uniquement dans leur portion insaponifiable ; on la retrouve aussi dans le sang circulant et dans la peau. Extraite au début, uniquement, de l'ergot de seigle, elle est actuellement retirée des extraits lipoïdiques des végétaux inférieurs, les champignons, les algues, les levures, ce qui permet un prix de revient beaucoup moindre.

La présence d'ergostérine dans les algues, expliquerait l'action antirachitique de l'huile de foie de morue. Les petits poissons dont se nourrissent les morues, absorbent les algues du plankton, lesquelles sont longuement irradiées par les rayons ultra-vio-

lets des régions polaires. L'ergostérine irradiée ainsi, s'accumule dans le foie des morues, qui, suivant l'époque où elles ont été pêchées, se montre plus ou moins efficace dans le traitement du rachitisme.

L'ergostérine est un corps parfaitement cristallisé, à noyau polycyclique, non saturé possédant 3 liaisons éthyléniques et une fonction alcool secondaire, dont l'importance a été mise en évidence par Gyorgy et Jenke. Sa formule brute, $C^{27}H^{41}OH$, se rapproche de celle de la cholestérine, dont elle est un isomère, et ne diffère de celle-ci que par l'absence de 4 H, la formule de la cholestérine étant $C^{27}H^{45}OH$, et ne possédant qu'une seule liaison éthylénique.

Au point de vue des propriétés physiques et chimiques, l'ergostérine se comporte comme un isomère de la cholestérine.

Elle présente un même aspect, une même solubilité, un même point de fusion, ainsi que les mêmes réactions colorées.

Mais elle se différencie par :

Une propriété physique : modification du spectre d'absorption ;

Une propriété chimique : sa réaction vis-à-vis de la digitonine.

Telle que, l'ergostérine est parfaitement inerte au point de vue physiologique, mais après irradiation par les Rayons U.-V. elle enrayer ou guérit le rachitisme expérimental et clinique, à des doses infinitésimales, mille fois plus faibles que les

doses curatives ou protectrices de la cholestérine irradiée.

Une remarque a été faite, par Fabre et Simonnet et Laurent au début de leur expérimentation.

Un échantillon d'ergostérine, isolé il y a une quarantaine d'années, par G. Tanret, et resté exposé dans un laboratoire, s'est montré posséder les propriétés antirachitiques de l'ergostérine irradiée. Il faut donc en déduire que la lumière solaire, qui seule fut en jeu dans ce cas, est capable de conférer à l'ergostérine un pouvoir antirachitique.

L'irradiation de l'ergostérine doit se faire dans des conditions bien déterminées, sous peine de voir détruire la vitamine D antirachitique.

L'ergostérine étant dissoute dans un solvant neutre (alcool ou éther rigoureusement pur) la solution est étalée dans des cuves recouvertes de quartz et soumise à l'action d'une lampe à vapeur de mercure (210 volts, 3-5 ampères), à une distance de 40 centimètres suivant la technique de Rosenheim.

On opère à l'abri de l'oxygène, dans un courant de gaz inerte (CO_2 ou azote). Une irradiation modérée fait naître des propriétés anti-rachitiques, une irradiation de trop longue durée les atténue et les fait disparaître.

Il y a donc un plafond d'activabilité qui doit être atteint, mais non pas dépassé. On voit combien est délicat le maniement de ces radiations, qui, après avoir conféré à l'ergostérine les propriétés de la vitamine D, sont capables de les détruire à leur tour,

et de ramener l'ergostérine irradiée à l'état de substance inerte.

Il est donc indispensable d'exercer un triple contrôle, très sévère, au point de vue chimique, spectrophotométrique et biologique.

CONTRÔLE CHIMIQUE.

L'ergostérine préparée aujourd'hui industriellement à partir de la levure de bière, a un pouvoir rotatoire levogyre, et fond à 154°. Mais pour atteindre son maximum d'activité, elle doit être soigneusement privée d'un stérol dextrogyre, qui existe aussi dans la levure de bière, le zymostérol, qui, irradié, a un pouvoir antirachitique nul, ou très réduit.

Avant l'irradiation, l'ergostérine précipite totalement par une solution alcoolique de digitonine, mais après l'irradiation, la précipitation n'a plus lieu que très partiellement.

CONTRÔLE SPECTROPHOTOMÉTRIQUE.

Le spectre d'absorption de l'ergostérine, avant irradiation, est caractérisé par 4 bandes, situées respectivement à 2.940, 2.820, 2.710 et 2.600 U. A., la seconde et la troisième, présentant une forte densité optique.

Une irradiation prolongée, amène l'affaiblissement progressif de la 2^e et de la 3^e bande, puis leur effacement ; mais la 4^e bande 2.600 U. A.

subsiste, et du côté des petites longueurs d'onde, la courbe d'absorption s'élève avec la durée des irradiations, la zone d'absorption se trouvant ainsi déplacée vers la région des courtes longueurs d'onde.

CONTRÔLE PHYSIOLOGIQUE.

L'ergostérine irradiée est contrôlée physiologiquement, en l'expérimentant sur les rats blancs, que l'on a soumis à un régime rachitigène, et chez lesquels les lésions rachitiques doivent être enrayées.

Le rat blanc est le test physiologique, et, à la dose de 1 millièmede mmgr., l'ergostérine irradiée, doit enrayer le rachitisme expérimental.

Nous reviendrons plus loin, sur le traitement du rachitisme expérimental.

RACHITISME EXPÉRIMENTAL

C'est Mellamby qui le premier, en 1919, étudia le rachitisme expérimental. Il observa l'influence de l'alimentation sur le développement du rachitisme, et réussit à composer des régimes alimentaires, capables de reproduire chez le chien, des lésions cliniquement semblables à celles du rachitisme spontané, fréquent chez cet animal.

Il constata que certains aliments avaient une action préventive ou curative du rachitisme. Il donna pendant 6 semaines, aux animaux en expérience, un régime ainsi composé :

Pain.	à volonté
Levure de bière.	5 à 10 grammes
Chlorure de sodium.	2 grammes
Jus d'orange ou de citron.	3 cm ³
Lait écrémé	175 à 300 cm ³
Huile de lin	5 à 10 grammes.

et il obtint ainsi, chez ses chiens, des lésions rachitiques, se rapprochant beaucoup des lésions du rachitisme spontané, c'est-à-dire :

Une apathie progressive, avec diminution du tonus musculaire, une incurvation des membres, un relâchement des ligaments articulaires, une dentition

irrégulièrement implantée et de mauvaise qualité, enfin, une très grande sensibilité aux affections microbiennes ou parasitaires.

Ces symptômes apparaissaient d'autant plus intenses que la croissance de l'animal se faisait plus rapidement. Chez les animaux de plus d'un an, ils étaient presque nuls.

L'examen radiographique des membres montrait, l'hypertrophie de la zone d'accroissement cartilagineuse avec absence d'ossification et de calcification, lésions que l'autopsie confirmait.

Ces troubles pouvaient être enrayés ou guéris en ajoutant à l'alimentation, l'une des substances suivantes :

Lait complet, beurre, huile de foie de morue, saindoux, suif, huile de graine de cotonnier, huile d'olive, huile d'arachide, viande, extrait de viande ou de malt.

Les premiers de ces aliments étant plus actifs que les derniers.

D'autres substances, au contraire, n'avaient aucune action préventive, ni curative, tels que : lait écrémé, caséine, huile de lin, huiles réduites, phosphate de chaux, pain, riz, avoine, levure, jus d'orange ou de citron.

D'après ces données, Mellamby pensa d'abord que la cause active du rachitisme, résidait dans l'absence de facteur lipo-soluble A. Il écrivit alors : « Les faits ci-dessus rapportés, sont, pour la plu-

part, en accord avec l'idée que le rachitisme est une affection due à une carence en facteur A.

Il est difficile, cependant, de mettre l'action préventive de la viande maigre ou de l'extrait de malt, en accord avec cette théorie. »

Et, en effet, il constata que :

1° Des aliments comme la viande maigre ou l'extrait de malt, qui ne sont qu'une très faible source de vitamine A, ont une action certaine sur la cure du rachitisme expérimental.

2° L'huile de cotonnier, l'huile d'arachide, et certaines autres matières grasses végétales, qui ont un pouvoir antirachitique certain, ne contiennent pas de facteur A.

Mellamby constata que la viande contribuait à la croissance du jeune chien, d'une façon hors de proportion avec sa teneur en vitamine A et qu'elle avait une action antirachitique très nette.

Puisque la viande ne contient que peu de facteur lipo-soluble A, il est donc vraisemblable de penser, comme l'ont fait Mc Collum, Shippley et leurs élèves, que c'est aux matières minérales qu'elle contient, qu'est due son action antirachitique.

Or, on observa, que la viande est pauvre en vitamine A et en calcium, mais assez riche en phosphore. Cet aliment apporte donc du phosphore dans l'organisme.

Des travaux de Mellamby on conclut, dépassant sa pensée, que le rachitisme était bien d'origine alimentaire, et qu'il rentrait dans le cadre des maladies

par carence de vitamine A, antixérophtalmique.

La question fut reprise par l'école américaine avec Mc Collum, Pappenheimer, Hess et leurs élèves, et aussi, simultanément, par l'école anglaise avec Mellamby. Leurs études amenèrent à une autre théorie, s'adressant à la pathogénie du rachitisme en particulier, mais, fait beaucoup plus important, au métabolisme du calcium et du phosphore chez le jeune et chez l'adulte.

Pour produire le rachitisme, il faut une carence d'un facteur D antirachitique, carence aussi en phosphore anorganique ou en calcium, surtout augmentation du rapport $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$.

Les expériences continuant, on vit que les régimes pauvres en facteur A, mais bien équilibrés par ailleurs, ne produisaient pas le rachitisme.

S'il y a carence de vitamine A, il y a, en effet, arrêt de la croissance, en général, tout l'organisme se trouve frappé, il y a bien des troubles de l'ossification, mais surtout parce qu'il y a réduction de la croissance des os. Mais il ne se produit pas de fractures, si fréquentes dans le rachitisme, et les lésions observées sont absolument différentes de celles obtenus dans le rachitisme expérimental.

D'autre part, l'expérience montre que le rachitisme expérimental ne se développe bien que chez les animaux dont la croissance est rapide. Or, la carence en facteur A arrête le développement de

l'animal, ce qui est en opposition avec l'apparition du rachitisme. (Mc Collum, Shippley et ses collaborateurs).

Chez les enfants, Hess et d'autres, ont observé le même résultat. Des régimes riches en facteur A, mais carencés en facteur D, amenant un rachitisme que l'huile de foie de morue peut guérir.

S'il y a seulement carence de Ca, seule la calcification est influencée. Il y a accroissement de la zone de prolifération cartilagineuse, mais il n'y a pas de désorganisation, contrairement aux lésions produites par le rachitisme.

Des régimes pauvres en Ca ont été essayés, et ont amené les résultats ci-dessus. L'administration de carbonate de chaux a guéri ces lésions, mais l'ingestion d'huile de foie de morue, a aussi provoqué la calcification.

En associant la carence en vitamine A à celle en calcium, on n'a pas provoqué de lésions rachitiques, mais seulement un arrêt de la croissance et de la calcification.

Poursuivant l'expérimentation, on fit des régimes pauvres en phosphore, mais là encore, on n'obtint pas de rachitisme. En associant les carences en vitamine A et en phosphore, on ne vit que des lésions minimales de rachitisme, mais on déterminait l'arrêt de la croissance et la mort, avec des lésions accentuées de xérophtalmie.

Tandis qu'en donnant le minimum de facteur A pour obtenir une bonne croissance, et en donnant

peu de phosphore, il ne se produit pas de lésion oculaire, mais alors le rachitisme se développe de façon intense (Mc Collum, Shippley et Pappenheimer).

Ces auteurs établissent chacun des régimes, d'après ces résultats, et aboutissent tous à une même conclusion, à savoir : qu'il se produit des troubles de l'ossification se rapprochant beaucoup de ceux que l'on observe dans le rachitisme humain, présence d'îlots irréguliers et calcification dans le cartilage.

Il faut donc, pour produire le rachitisme expérimental, employer un régime qui permette une croissance sensiblement normale, mais les aliments doivent être carencés en phosphore.

On peut cependant prévenir ou guérir le rachitisme expérimental en augmentant le taux du phosphore, par l'introduction, soit de phosphore minéral, soit de phosphore organique.

En introduisant aussi de l'huile de foie de morue dans le régime, on empêche les lésions, tandis qu'en introduisant des substances riches en facteur lipo-soluble A, mais ne contenant pas de vitamine D, on ne peut arrêter l'évolution du rachitisme.

Se basant sur ces observations si intéressantes, Mc Collum et ses collaborateurs établirent, que ce n'est pas la valeur absolue du calcium et du phosphore contenus dans les aliments absorbés, mais bien la valeur de leur rapport, qui détermine les lésions. Le rachitisme se produit, dès que ce rapport dépasse l'unité, même en présence du facteur lipo soluble.

Or, on sait que dans le rachitisme spontané, comme dans le rachitisme expérimental, un des troubles constants, consiste en l'abaissement du phosphore minéral dans le sang, et que chez l'homme, comme chez l'animal, le traitement et la guérison, s'accompagnent d'un relèvement du taux du phosphore anorganique sanguin.

On a observé également, il y a très longtemps, que chez l'enfant rachitique, il y a augmentation de l'élimination des matières minérales dans les fèces, et diminution de ces mêmes matières dans les urines. Tandis, qu'après guérison, c'est le contraire qu'on observe.

De ces nombreuses expériences, il est permis de conclure, que l'alimentation joue un grand rôle dans l'étiologie du rachitisme. Cependant, il n'est pas permis d'exclure de cette étiologie, les intoxications et les infections diverses du jeune âge qui certainement favorisent l'éclosion du rachitisme.

RÉGIMES RACHITIGÈNES.

Nombreux sont les régimes qui ont été composé par les auteurs, mais tous ont des points communs :

1^o Leur composition minérale détruit le rapport normal du Ca et du P.

2^o Tous contiennent des vitamines A de croissance. Le facteur lipo-soluble A, indispensable pour obtenir une croissance normale, se trouvant fréquemment associé au facteur lipo-soluble D anti-

rachitique dans les aliments, peu de substances peuvent être choisies pour le régime.

On donne :

Le beurre, l'épinard, le millet, le germe de blé. On provoque le déséquilibre minéral, par l'addition de matières minérales en nature.

L'examen de la réaction des cendres, est très important dans le rachitisme expérimental. Shelling trouve que les régimes à cendres acides, déterminent un rachitisme plus prononcé que ceux à cendres alcalines.

Cette question n'est pas encore complètement élucidée. Voici des types de régimes rachitigènes :

1° Pour le rat.

Régime 84 de Shermann et Pappenheimer.

Farine de blé.....	95 gr.
Lactate de Ca.....	2 gr. 9
Chlorure de sodium.....	2 gr.
Citrate ferrique.....	0 gr. 1
Ca = 0,550	P = 0,037
$\frac{Ca}{P} = 6, 3$	

Régime de Madame Randoïn et R. Lecoq :

Peptone pancréatique de viande.....	17 gr.
Levure de bière sèche pulvérisée.....	3 gr.
Graisse de beurre.....	6 gr.
Huile d'olives.....	5 gr.
Saccharose.....	65 gr.
Mélange salin Z 84 de Pappenheimer.....	4 gr.
Lactate de calcium.....	1 gr.
Ca = 0,446	P = 0,134
$\frac{Ca}{P} = 3,5$	

Mélange salin Z 84 de Pappenheimer :

CLK	0,85
CO ³ Na ²	0,85
CO ³ Mg	0,286
Lactate de Cg... ..	2
Citrate ferrique	0,1
KI	0,0002
SO ⁴ Mn	0,00078
F Na	0,00024
Alunde K	0,00024

2° Pour le lapin.

Régime de Mellamby et Killick :

Avoine	4
Son	1
Carbonate de Ca	1,5

$$\text{Ca} = 0,67 \quad \text{P} = 0,55 \quad \frac{\text{Ca}}{\text{P}} = 1,21$$

On complète par du jus de citron décitraté, pour éviter des lésions du scorbut.

Le lapin est un moins bon sujet d'expérience. Chez lui, on ne peut pas employer l'huile de foie de morue, car il la tolère mal. Après 7 semaines, on observe bien le rachitisme, mais aussi, de la perte de l'appétit, suivie de mort, avec, quelquefois, ulcération stomacale.

Le jaune d'œuf est également mal toléré par le lapin, et entraîne la mort. Seule, l'addition de feuilles de choux à la ration, permet la survie.

On ne se sert pas du cobaye pour le rachitisme expérimental.

3^o Chien.

On donne le régime rachitigène de Steenbock et Hart. Mellamby a observé qu'en donnant au chien une quantité moyenne de farine de céréales, on détermine des troubles de l'ostéogénèse, qui peuvent être enrayés par l'ingestion de vitamine D.

Chez le rat, d'ailleurs, on observe le même phénomène.

4^o Volailles.

Les volailles sont aussi susceptibles de servir à l'expérimentation. Les rayons X appliqués à un régime normal, le rendent aussi rachitigène.

Cependant, tous les animaux soumis au même régime rachitigène, ne deviennent pas rachitiques, surtout lorsqu'il s'agit de portées différentes.

L'expérience montre que l'alimentation antérieure au début de l'expérience, joue un rôle prépondérant sur l'évolution des lésions. De même, également, les différences de luminosité. D'un autre côté, si la mère a reçu une alimentation trop forte en vitamine D, les enfants sont protégés.

Voici les lésions que l'on observe chez de jeunes rats, dès le 8^e ou 10^e jour, au plus tard le 20^e jour après le début du régime rachitigène.

EFFETS SUR LA CROISSANCE.

La vitamine D est un facteur très important de la croissance, et sa carence, trouble le développement de l'animal.

LÉSIONS MACROSCOPIQUES.

Elles sont très nettes, caractérisées par un chapelet costal très accentué, une déformation de la colonne vertébrale, une tuméfaction des épiphyses, une fragilité dentaire. Ces animaux ont une démarche chancelante.

La radiographie confirme les lésions osseuses, au niveau de la zone d'accroissement cartilagineuse, surtout au niveau des têtes tibiales.

Les vertèbres coccygiennes deviennent volumineuses, surtout à leurs extrémités, mais sont le siège d'une calcification intense, quand l'animal est en voie de guérison.

ANÉMIE. LÉSIONS MÉDULLAIRES.

L'anémie est un symptôme constant dans le rachitisme expérimental, comme dans le rachitisme humain, et certains auteurs en font une réaction de la moelle osseuse. Mais en général, on signale que la moelle osseuse est intacte, dans le rachitisme expérimental.

Cependant, Dobkevitch et Moulonguet, disent

obtenir, par des artifices de régime, des lésions de la moelle osseuse, en tous points comparables à celles du rachitisme humain.

MODIFICATIONS SANGUINE.

Les modifications les plus intéressantes, portent sur la calcémie et la phosphatémie, le métabolisme du P étant plus troublé que celui du Ca. La teneur normale chez le rat de P minéral, qui est de 5 à 6 mmgr. pour 100 cc. de sérum sanguin, s'abaisse à 4 et 2 mmgr. chez les rachitiques, mais revient à la normale après traitement. Le Ca varie moins, et ne descend pas beaucoup au-dessous de 10 à 12 mmgr. pour 100, ce qui est à peu près la normale.

Chez le chien et les volailles, le Ca s'abaisse beaucoup plus.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DES LÉSIONS OSSEUSES.

C'est là que les lésions se différencient le plus des lésions du rachitisme humain.

Dobkevitch et Moulonguet résument ainsi des lésions observées après 30 jours du régime rachitigène 84 de Pappenheimer.

1° Production anormale de tissu ostéoïde dans le cortex de la région sous-chondrale et le long de la diaphyse;

2° Hypertrophie de la substance fondamentale dans la zone de cartilage au repos. Les cellules sont

hydropiques, il n'y a presque plus de substance fondamentale ;

3^o Hypertrophie irrégulière des couches chondroïde et chondro-calcaire, les cellules sont inégales de volume, le cartilage sérié a doublé ou triplé de longueur ;

Au lieu d'être séparées par une ligne droite, ces couches de cartilage pénètrent irrégulièrement l'une dans l'autre, et sont limitées par une ligne irrégulière ;

4^o Absence complète de dépôt calcaire dans la couche chondro-calcaire, dans la couche ossiforme et dans le cortex.

5^o Vascularisation intense dans la zone spongieuse et dans la zone chondro-calcaire, avec capillaires dilatés.

6^o Pas d'altérations évidentes de la moelle osseuse.

EN CONCLUSION

Les lésions causées par ce régime, sont caractérisées par une hypertrophie énorme, quoique ordonnée du cartilage, l'absence de toute transformation du cartilage en os, l'existence d'un barrage, entre le cartilage et l'os. Il y aurait donc stérilisation du processus de l'ostéogénèse.

Le rachitisme humain (Dobkevitch et Moulouguet) est surtout caractérisé par une ostéogénèse en désordre. Les tissus qui s'étagent du cartilage à l'os parfait, sont en véritable chaos. Cette zone anar-

chique est très richement vascularisée et trouée d'espaces médullaires.

C'est le tissu spongoïde de Guérin.

Dobkevitch et Moulonguet, disent obtenir cette même anarchie, en employant des artifices de régime, qui ne nous sont pas connus (1).

L'administration de P. et de Ca, guérit ou prévient ces lésions rachitiques.

Pour étudier l'action d'une substance antirachitique, on administre pendant 5 jours, aux animaux rendus rachitiques, le médicament dont on étudie l'action, puis on les sacrifie et on observe le degré de calcification des cartilages d'accroissement.

Ceci donné, nous allons relater quelques expériences faites pour rechercher l'action de l'ergostérine irradiée, dans le traitement du rachitisme.

1. A la Société de Biologie du 16 mars 1929, Dobkevitch et Moulonguet rapportent, qu'ils ont réussi à provoquer chez 14 rats sur 16, à la suite d'une infection du tube digestif (ingestion de colibacille après sensibilisation biliaire par la méthode de Besredka), en l'absence de carence, des lésions osseuses, qui, histologiquement, rappellent, en tous points, celles du rachitisme humain.

EXPÉRIMENTATION DE L'ERGOSTERINE IRRADIÉE SUR LES ANIMAUX

SUR LE CHIEN.

Nous rapportons ici, deux observations de Hottinger faites sur le chien, chez lequel le rachitisme se rapproche beaucoup du rachitisme humain.

EXPÉRIENCE 1

4 jeunes chiens d'une même portée, nés au milieu de décembre 1926, sont soumis, depuis l'âge de 6 semaines, à un régime rachitigène de Mellamby.

Un d'entre eux présente, dès le 5^e mois, un début de rachitisme, qui, au 6^e mois, prend l'aspect clinique d'un rachitisme tardif évident.

A la radiographie, on note un aspect diffus de la ligne de cartilage épiphysaire, ainsi qu'une excavation typique de la diaphyse du cubitus et du radius,

Depuis le 20 mai 1927, on donne à cet animal, 1 mmgr. d'ergostérine irradiée par jour.

Le 12 juin 1927, on remarque une amélioration, et, à la radiographie, on constate une calcification récente, avec un amoindrissement de la largeur des épiphyses, qui tendent à devenir normales.

Le 20 juin 1927, on constate la guérison, et, à la radiographie, l'ossification apparaît normale.

L'autopsie, après sacrifice de l'animal, révèle des os nor-

maux, d'apparence durs et cassants, qu'une coupe histopathologique montre normaux.

EXPÉRIENCE 2

4 jeunes chiens, d'une même portée, nés en décembre 1926, ont une alimentation variée, et présentent tous les quatre, après 2 mois, un rachitisme spontané sévère.

14 avril 1927, on note chez :

Bobbi : un rachitisme en évolution.

Flogg : un rachitisme en évolution.

Niggi : un rachitisme en évolution avec tendance à une guérison spontanée.

Fligg : rachitisme en évolution.

Du 20 avril au 16 mai, on donne chaque jour à ces animaux :

Bobbi : 1/10 mmg. d'ergostérine irradiée.

Aux trois autres : 1 mmg. d'ergostérine irradiée.

Pendant ce traitement, les animaux sont placés à l'abri de toute lumière, et nourris de la même façon.

16 mai, on trouve :

Bobbi : rachitisme en voie de guérison.

Flogg : rachitisme guéri.

Niggi : rachitisme évolue de nouveau.

Fligg : rachitisme en évolution.

27 mai, on sacrifie *Bobbi* et *Niggi*, et on trouve pour :

Bobbi : reste de rachitisme, mais ossification normale, fracture de côté guérie.

Niggi : rachitisme sévère en évolution.

28 mai au 12 juin, on donne 1 mmg. par jour d'ergostérine irradiée à *Flogg* et à *Fligg*, et on constate :

Flogg : guérison clinique avec quelques restes de rachitisme.

Fligg : amélioration clinique nette, l'animal peut se tenir debout.

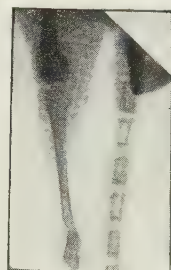
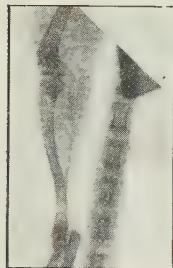
PLANCHE I

Rat
rachitique

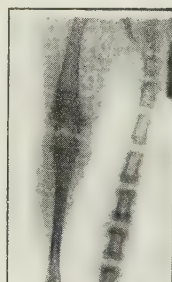
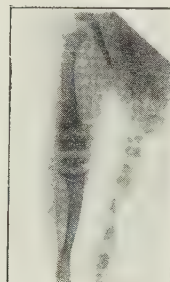
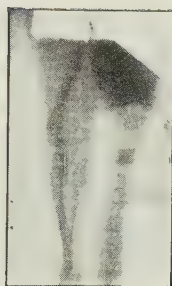
5^e jour
de traitement

10^e jour
de traitement

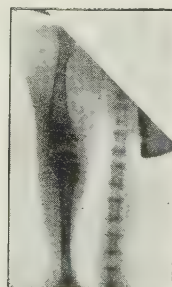
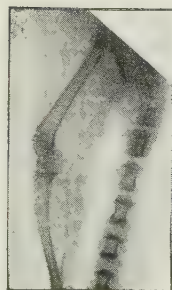
Série I



Série II



Série III



Ces radiographies de jeunes rats font partie de la collection de M. le D^r Simonnet. Ces rats ont été guéris par l'ergostérine irradiée.

Chez tous ces chiens, la calcémie et la phosphatémie furent très améliorées.

Ces expériences montrent que l'ergostérine irradiée, à des doses minimales, a eu une action favorable sur la guérison de ces rachitismes, sauf pour un seul, mais qu'employée à doses plus élevées, et surtout plus prolongées, elle a amené la guérison clinique, avec relèvement à la normale du calcium et du phosphore minéral du sang.

SUR LES RATS.

Nous rapportons ces expériences, auxquelles Messieurs les Docteurs Simonnet et Tanret ont bien voulu nous initier.

On se sert d'animaux de 30 jours, pris au sevrage, et soumis, pendant 10 à 15 jours au régime rachitigène de Mme Randoin et Lecoq, en prenant soin de placer les rats à l'abri du jour. Tout animal qui maigrit, doit être retiré de l'expérience.

Une 1^{re} radiographie est faite à ce moment, et montre un rachitisme typique.

On donne alors à chaque rat, journellement et en ingestion à la pipette, 1/1000, puis 1/10000 et 1/100.000 de mmg. d'une solution huileuse d'ergostérine irradiée pure.

On se sert de l'huile d'olive comme solvant.

Au bout de 5 jours, on fait une nouvelle radiographie, qui montre un arrêt de l'évolution du rachitisme.

La troisième radiographie est faite le 10^e jour et les lésions rachitiques ont presque toujours disparu, tant au point de vue macroscopique, qu'au point de vue histologique. Le processus d'ossification redevient normal.

Les dosages de Ca et de P sanguins, ne sont pas possibles à faire chez le rat, la quantité de sérum nécessaire pour faire ces examens, étant trop importante.

On voit donc que l'ergostérine irradiée pure, en solution huileuse, agit chez le rat, à la dose infinitésimale de 1/100.000 mmg. par jour, pour enrayer ou guérir le rachitisme expérimental.

HYPERVITAMINOSE.

Hess d'une part, mais surtout Kreitmair et Moll et Pfannenstiël, signalent qu'avec des doses élevées d'ergostérine irradiée, ils ont obtenu des accidents d'hypervitaminose.

Voici le résumé de leurs expériences :

SUR LA SOURIS BLANCHE.

Ils donnèrent 2 mmg. par jour d'ergostérine irradiée à leurs animaux, et observèrent une perte de l'appétit et de l'activité, un hérissément du poil, de l'amaigrissement, de l'accélération de la respiration, et la mort en 6 jours.

Avec 1 mmg. *pro die*, les mêmes phénomènes se

produisirent, mais plus tardivement, et il y eu quelques rescapés dans les animaux d'expérience.

Avec 0 mmg. 5, il n'y eut que de l'amaigrissement, avec 0 mmg. 2, pas d'intolérance.

Chez d'autres, ils donnèrent une dose unique de 5 à 20 mgr. et la mort s'ensuivit rapidement.

Chez les vertébrés inférieurs, l'expérimentation montra qu'avec 50 mgr. chez la poule, et 10 mgr. chez l'axoloth, on ne provoqua pas d'accident d'hypervitaminose.

CHEZ LE LAPIN

L'ingestion de 4 gouttes par jour, d'une solution à 1/400, provoquait la perte de l'appétit, de l'amaigrissement, le hérissement du poil, de la diarrhée, et la mort survenait dans la cachexie au bout de 4 à 6 jours.

Si on arrêta l'ergostérine irradiée, ces phénomènes disparaissaient au bout de 8 à 10 jours, mais recommençaient, s'il y avait reprise du médicament.

Dans la plupart des autopsies, on trouvait une disparition de la graisse, de la sécheresse parcheminée des muqueuses, enfin une calcification généralisée de tous les organes, mais surtout des parois vasculaires.

L'absorption d'ergostérine non irradiée produit des accidents du même ordre, mais dans des délais beaucoup plus longs, de 3 mois environ.

L'ingestion de cholestérine peut également amener

une calcification de même ordre, avec dégénérescence lipoïdique, du type athéromateux.

Si l'on observe qu'il a fallu des doses très élevées d'ergostérine irradiée pour arriver à produire ces accidents, on constate, que du rat à l'homme, il faudrait des doses de 100 mgr. par jour, pour provoquer ces mêmes accidents, alors que la dose thérapeutique est aux environs de 4 à 8 mgr. *pro die*.

Quand aux essais faits sur le lapin, on ne peut guère y attacher d'importance, le lapin étant extrêmement sensible à toutes les expériences et à toutes les substances médicamenteuses.

A la suite des publications de Kreitinair et Moll, Dixon et Heyle, Harris et Moore, reprirent ces expériences et n'observèrent pas d'accidents d'hypervitaminose. Mais les ergostérols employés par les différents expérimentateurs, sont de provenances diverses et on ne connaît pas les conditions dans lesquelles ils ont été irradiés.

A priori il faudrait donc penser que ces lésions peuvent étre dues, soit :

à l'action propre du principe antirachitique.

à l'action des produits de transformation de l'ergostérine trop longuement irradiée.

à l'altération que le solvant subit au cours de l'irradiation.

Messieurs les Docteurs Tanret et Simonnet, nous ont donné les résultats de leur propre expérimentation.

EXPÉRIENCE I

Les expériences portèrent sur des souris blanches. Le produit employé fut l'ergostérine irradiée 30 minutes, puis dissoute dans du beurre de cacao, et donnée à des doses rigoureuses, à la pipette. Cette substance est active à la dose de 0 mgr. 001 par jour, chez le rat.

On prit 20 souris mâles de 25 grammes, que l'on divisa en 4 groupes de 5 animaux.

Chaque groupe reçut de l'ergostérine irradiée.

1^{er} groupe reçut 5 mgr. par jour

2^e — — 2 mgr. 5 —

3^e — — 1 mgr. —

4^e — — 0 mgr. 5 —

5^e — — 5 mgr. — d'ergostérine non irradiée.

6^e — — 4 gouttes — de beurre de cacao simple.

Au bout de 4 semaines, l'expérience avait montré :

Le 2^e jour, mort d'une souris ayant eu 5 mgr. d'ergostérine irradiée par jour.

Le 6^e jour mort d'une souris ayant eu 2 mgr. 5 d'ergostérine irradiée par jour.

L'autopsie ne montre aucune lésion, mais les animaux ont subi une perte de poids de 2 et 3 grammes.

Les autres animaux ont augmenté en moyenne de 4 grammes, et après sacrifice, on ne trouve pas de lésion à l'autopsie.

Les souris ayant reçu les grosses doses et les témoins, ont un aspect semblable à la radiographie, il n'y a pas de modification de la calcification.

EXPÉRIENCE II

Les essais sont faits avec le même protocole, mais on emploie de l'ergostérine irradiée 6 heures.

Sur 8 souris :

5 reçoivent 5 mgr. par jour d'ergostérine irradiée.

3 — 5 mgr. — d'ergostérine non irradiée.

Sur les 5 premières, deux meurent le 15^e jour, ayant perdu 6 et 9 grammes de poids, et à l'autopsie, elles présentent des lésions congestives du conduit intestinal.

L'autopsie des autres souris, sacrifiées au bout de 4 semaines, ne révèle pas de lésions macroscopiques.

Les expérimentateurs en ont tiré les conclusions suivantes :

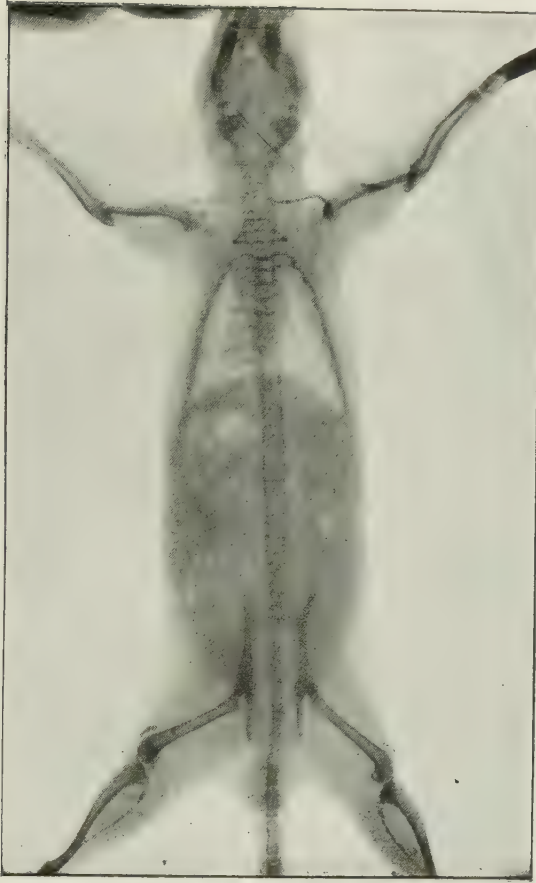
1^o L'ergostérine irradiée de façon à obtenir le maximum d'activité antirachitique concomitant avec le minimum de transformations photochimiques, expérimentée chez la souris, dans les conditions décrites, n'acquiert pas, du fait de l'irradiation, des propriétés toxiques, et cela pour des doses représentant 500 fois et 5.000 fois la dose active.

2^o L'ergostérine longuement irradiée, pour laquelle les transformations photochimiques sont poussées à leur maximum, sans qu'il y ait augmentation marquée de l'activité antirachitique, peut amener chez la souris, des troubles intestinaux aboutissant à la mort, au moins, quand on emploie des doses correspondant à 5.000 fois la dose active. Sans doute, dans ce dernier cas, peut-on mettre en cause les modifications imputables au solvant (éther).

Pratiquement, on ne peut guère séparer la part qui revient au stérol et au solvant, quand l'irradiation a été faite en solution.

3^o L'extrême disproportion entre les doses thérapeutiques et les doses toxiques, variable d'une espèce

PLANCHE II

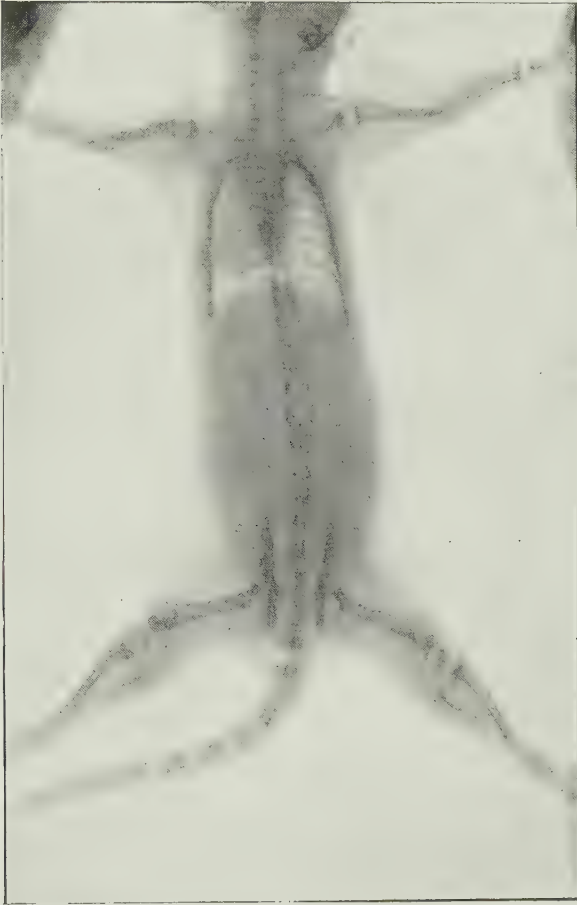


Jeune rat normal.

Ces trois radiographies de jeunes Rats concernent des expériences sur le rachitisme faites au Centre de Recherches sur l'Alimentation, par Mme L. Randoin et M. J. Alquier.

Elles ont été présentées à une conférence annexe au cours de Thérapeutique faite à la Faculté de Médecine le 12 janvier 1929 sur les aliments irradiés. Elles seront introduites dans un mémoire complet et illustré sur le rachitisme qui paraîtra en mai dans le *Bulletin de la Société Scientifique d'Hygiène alimentaire*, t. 17, n° 5.

PLANCHE III



Jeune rat rachitique.

PLANCHE IV



Jeune rat guéri par ingestion d'ergostérine irradiée.

à l'autre ; rend assez illusoires les dangers d'hyper-
vitaminose, et les comparaisons ne sont guère pos-
sibles, quand on passe, de la souris et du rat, à
l'enfant.

EXPÉRIMENTATION CLINIQUE

RACHITISME HUMAIN. — TÉTANIE.

Les résultats si probants, apportés par l'expérimentation sur les animaux rachitiques traités par l'ergostérine irradiée, incitèrent à faire entrer dans la thérapeutique humaine, le rachitisme étant si répandu, cette nouvelle substance active.

Nous citons ce passage de Scheer :

« Le rachitisme est un mal populaire, au vrai sens du mot : 60 % des jeunes enfants en souffrent. Son danger ne se trouve pas seulement dans les déformations graves du squelette, mais bien plus, dans les atteintes graves qu'il porte à l'organisme. Aussi les rachitiques sont-ils très peu résistants aux maladies infectieuses de toutes sortes : rougeole, pneumonie, coqueluche, ils y succombent très souvent.

« Le grand danger de la pneumonie ou de la rougeole se trouve conjuré quand on peut éviter ou guérir le rachitisme. Ayant en main des armes pour le combattre, il est du devoir de la médecine, d'étendre non seulement la thérapeutique du rachitisme, mais encore, sur une grande échelle, la prophylaxie de cette maladie. »

Les premières expériences portèrent sur les nourrissons, chez lesquels le rachitisme est une affection si fréquente. Mais si, dans le rachitisme expérimental, les lésions diverses se produisent à la faveur de carences vraies, carence alimentaire, carence solaire, dans le rachitisme humain, la complexité de la pathogénie est bien plus étendue.

Marfan et son élève Debray, qui ont fouillé la question, de Gennes, dans son intéressante thèse, ont étudié les multiples aspects du rachitisme, et ont essayé d'en éclaircir l'étiologie.

De ces études, on peut clairement déduire que le rachitisme humain se traduit cliniquement par quatre groupés de troubles.

1° *Des lésions osseuses*, qui souvent sont au premier plan, et d'après Debray seraient d'origine chondromyélitiques.

On trouve des lésions des cartilages, provoquant :

Aux membres : des déformations des diaphyses, avec incurvation, un élargissement des épiphyses, bourrelet malléolaire rachitique.

Au thorax, un chapelet costal, une forme si spéciale du thorax, le thorax en entonnoir, étroit à la partie supérieure, très évasé à sa partie inférieure.

Au crâne, un retard d'ossification des fontanelles et des sutures, du craniotabès, des déformations craniennes et palatines, un retard de la dentition, avec anomalie d'implantation des dents.

2° *Une augmentation de volume des organes lymphoïdes*, ganglions, rate, etc.

3° Une hypotonie musculaire frappante, avec retard de la station assise et de la marche.

4° Enfin, une anémie globulaire tenace, souvent très intense, et qui ne cède que très lentement à tous les traitements.

Si on pratique une radiographie du squelette rachitique, les lésions portent surtout sur les épiphyses des os longs, plus marqués aux extrémités inférieures qu'aux supérieures.

On observe :

1° Une opacité insuffisante des ombres osseuses, par troubles de la calcification, celle-ci étant irrégulière et réalisant des taches claires isolées ;

2° Un élargissement des extrémités diaphyso-épiphysaires, avec excavation en forme de cupule caractéristique, produite par une excurvation à concavité inférieure, de la ligne d'ossification diaphyso-épiphysaire.

3° Une irrégularité de la ligne d'ossification qui est floue et élargie ;

4° Un retard fréquent de l'apparition du point d'ossification. Retard de soudure des fontanelles, des sutures ; craniotabès.

Enfin, il arrive assez fréquemment que se produisent des fractures spontanées, n'ayant aucune tendance à la consolidation.

Si l'on complète ce tableau schématique, par un examen de laboratoire, on trouve une diminution plus ou moins marquée, du calcium et du phosphore anorganique du sérum sanguin.

Quant à l'étiologie du rachitisme, elle est souvent bien obscure. Parfois, mais assez rarement, on retrouve dans les causes, la tuberculose ou la syphilis; beaucoup plus fréquemment, les lésions commencent à évoluer à la suite d'une infection ou d'une intoxication prolongée.

Dans la presque totalité des cas, on trouve à la base de l'affection, des fautes alimentaires, une carence solaire, un manque d'hygiène, toutes causes de misère physiologique.

RÉSULTATS CLINIQUES.

C'est sur des cas se rapprochant plus ou moins de ce rachitisme type, que l'expérimentation a été faite.

Pour que les résultats obtenus soient plus nets et qu'il ne puisse pas entrer de causes d'erreur, beaucoup d'auteurs et nous-mêmes, avons opéré sur des enfants, qui, pour la plus grande partie d'entre eux, sont restés dans leur milieu, et n'ont reçu aucune autre médication que l'ergostérine irradiée.

Il était préférable de ne changer, ni le milieu, ni la nourriture, ni l'hygiène, ni surtout les conditions d'éclairage, pour que l'on ne puisse pas penser qu'il pouvait entrer d'autres facteurs de guérison, qui auraient ajouté leur action à celle de l'ergostérine irradiée.

Nombreux sont les physiologistes et les cliniciens étrangers, qui, ces dernières années, utilisèrent

l'ergostérine irradiée dans le traitement des petits rachitiques. Nous ne voulons pas ici relater tous leurs travaux, et nous nous contenterons de citer les promoteurs et les principaux, nous réservant d'indiquer tous les auteurs ayant contribué à l'étude de cette question, dans la bibliographie, à la fin de ce travail.

Mellamby, Rosenheim et Webster, Hess et ses collaborateurs, Windaus et Pohl, György, Beumer et Falkenheim, Krøetz, Mlle Prinke, Aengenendt, Hottinger et bien d'autres, se firent, à l'étranger, les apôtres du traitement du rachitisme par l'ergostérine irradiée.

C'est en Amérique, en Angleterre et en Allemagne, que se fabriquèrent industriellement les premiers produits employés. Et c'est aux produits allemands que s'adressèrent les cliniciens français pour faire leurs premières expérimentations. Le professeur Rohmer, Woringer et Mlle Andersen d'abord, le Professeur Marfan et Mme Odier Dolfus, Lesné et ses élèves, le professeur Nobécourt, Prétet et Kaplan, etc., plus tard firent des essais nombreux.

Cependant les Français n'ont pas encore recueilli un aussi grand nombre d'observations que les Américains, les Allemands et les Suisses. Mais ils se sont servis moins précocement de l'ergostérine irradiée que les pédiâtres étrangers. De plus, dans nos climats bien tempérés, nous ne rencontrons pas autant de rachitiques et de tétaniques que, par exemple dans les régions froides et mal ensoleillées

de l'Allemagne du nord, de la Prusse Orientale, où, en supplément, règne une plus grande misère.

Les guérisons ont été si nombreuses, que, dans ces contrées, le gouvernement fait distribuer actuellement l'ergostérine irradiée en grande quantité, pour lutter contre les ravages du rachitisme.

La forme pharmaceutique la plus couramment employée est la solution huileuse, l'ergostérine irradiée étant absorbée par voie buccale, et l'expérimentation montre que l'on obtient, chez le nourrisson, des résultats remarquables et très rapides, à la dose quotidienne de 4 à 6 mmgr. résultats d'autant plus rapides, que l'enfant est plus jeune, et que le rachitisme, étant en évolution, n'est pas encore fixé.

Il ne semble pas que des doses plus fortes amènent une guérison plus rapide et plus complète que celle que l'on obtient ainsi. Elles correspondent, comme résultats cliniques, à l'absorption de quantités considérables d'huile de foie de morue, qui ne saurait être réalisée ou tolérée.

D'autre part, la même cure, ne serait obtenue qu'à la suite de nombreuses séances de rayons ultra-violets.

Avant de citer quelques observations, parmi celles, très nombreuses, qui ont été faites, soit à l'étranger, soit en France depuis 2 ans, soit enfin par nous-même depuis un an, nous voulons résumer à grands traits, l'évolution clinique, chez les petits rachitiques, traités par l'ergostérine irradiée.

Très rapidement, dans la plupart des cas, on observe une amélioration frappante :

L'aspect, l'état général du bébé, sa physionomie se modifient. L'enfant n'est plus inerte dans son berceau, ne pouvant se tenir. Il cherche à se redresser, s'intéresse à ce qui l'entoure, joue, est gai, prend l'aspect normal d'un enfant de son âge. Son appétit n'est plus irrégulier, l'hypotonie si fréquente, les sueurs, rétrocedent, et la pâleur, l'anémie, qui sont si souvent l'apanage de ces petits malades, disparaissent enfin, mais plus lentement.

L'ossification, qui était retardée jusque-là, progresse rapidement. On assiste à la fermeture de la fontanelle, à la calcification du craniotabès. La dentition se fait régulièrement, et s'il y a carie précoce, on peut, par un traitement prolongé, arrêter l'évolution de cette carie, et protéger les autres dents.

Beumer et Falkenheim, dès 1927, relatent les progrès psychiques, en même temps que physiques, qui les ont frappé chez leurs petits malades, et qui correspondent si bien à ce que nous avons observé.

« Ces enfants qui, au début du traitement, étaient couchés dans leur lit, abattus et inertes, montraient déjà, la plupart du temps, au bout de 10 jours, une activité manifeste. Ils étaient vifs, aimables, riaient beaucoup et montraient une joie grandissante. Quand la visite entrait le matin dans leur chambre, ils se mettaient, comme par un accord tacite, à sauter dans leur lit, ou à trépigner joyeusement. De sorte, qu'au fur et à mesure que le traitement s'avan-

çait, les chambres des petits rachitiques renfermaient les enfants les plus gais et les plus affectueux de toute la clinique. »

On voit donc, qu'en même temps que l'amélioration physique, se produit une amélioration intellectuelle notable, l'intelligence se développant parallèlement.

Les déformations osseuses s'atténuent assez lentement, et ce n'est qu'au bout de plusieurs mois, qu'on assiste au redressement des membres inférieurs. Quant au chapelet costal et aux bourrelets épiphysaires, ils disparaissent assez précocement, d'autant plus vite que le rachitisme sera plus près de son début.

Radiologiquement, on contrôle cette guérison, en observant la calcification des zones cartilagineuses anormales des os longs. Les lignes dia-épiphysaires s'opacifient, perdent leur aspect crénelé. L'ossification reprend un rythme régulier et normal.

Les examens de laboratoire accusent un relèvement notable du taux du phosphore minéral et du calcium sanguin, qui se rapproche de la normale.

TÉTANIE.

La tétanie est caractérisée essentiellement par une tendance aux spasmes, avec convulsions. On trouve chez ces malades, les signes de Chowstek, de Weiss et de Trousseau positifs, tandis que l'examen du

sang montre une forte hypocalmie, accompagnée d'hypophosphatémie.

Le traitement par l'ergostérine irradiée amène un arrêt rapide des accidents, et une élévation très marquée du calcium et du phosphore minéral sanguins, qui atteignent le taux normal.

On sait que chez l'enfant normal le taux du phosphore minéral est de 50 mmg. et celui du calcium de 100 mmg. par litre de sérum sanguin.

Des auteurs suisses, ont signalé dernièrement, une pigmentation de la peau, à la suite d'ingestion d'ergostérine irradiée. Nous ne l'avons jamais observée. Peut-être est-il nécessaire d'employer des doses beaucoup plus fortes.

Nous n'avons pas observé, chez l'enfant, d'accidents liés à l'hypervitaminose, tels que ceux qui ont été décrits par quelques auteurs étrangers, mais nous n'avons jamais employé de doses supérieures à 6 mmg. par jour d'ergostérine irradiée, en solution huileuse.

Nous nous sommes servi, constamment pour notre expérimentation d'une solution huileuse d'ergostérine pure à 1/400, l'IRRASTÉRINE, dont nous avons eu une très grande quantité aimablement mise à notre disposition par le laboratoire fabricant. Nous en avons obtenu des résultats régulièrement semblables à eux-mêmes, aussi bien dans le traitement du rachitisme expérimental que dans celui des nombreux enfants que nous avons traités.

Il a été discuté la possibilité d'une action plus

rapide, par l'emploi d'une substance irradiée contenant du cholestérol associé à l'ergostérol. Dans l'état actuel des recherches, il n'a pas été obtenu de résultats plus satisfaisants.

Mais peut-être, les expériences futures, résultat du travail continu d'une pléiade de chercheurs, qui poursuivent leurs travaux, nous montrera-t-elle, que l'ergostérine de Tanret, que l'on croit jusqu'ici, absolument pure, contient encore une impureté à doses infinitésimales, qui peut-être, pourrait être la provitamine antirachitique.

Nota. — Les dosages de phosphore anorganique ont été faits par la méthode de Doisy et Bel (méthode colorimétrique au molybdate d'ammoniaque et à l'hydroquinone).

Les dosages de calcium ont été faits par la méthode de Guillaumin (titrage du calcium à l'état d'oxalate).

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(De G. Prinke, cas IV)

Enfant de 10 mois, née à terme, nourrie au sein pendant 12 semaines, puis au lait coupé de moitié pendant 6 mois, et, progressivement au lait pur, sans aucune autre alimentation.

Depuis 8 jours, elle présente de la fièvre, de la toux, des convulsions et de l'anorexie.

11 avril 1927. — Poids : 6.900. Température : 39°8.

Le développement de l'enfant est demeuré stationnaire.

L'état général est mauvais. La fontanelle antérieure est encore largement ouverte. On trouve du craniotabès.

Il y a des déformations thoraciques, le thorax est mou et présente un chapelet costal.

Epaississement des épiphyses.

L'enfant n'a que deux dents au maxillaire inférieur.

Il présente en outre une bronchite spasmodique diffuse.

12 avril au 30 avril. — On donne à l'enfant chaque jour, X gouttes d'ergostérine C activée, sans aucun autre traitement antitétanique.

La radiographie montre :

Un aspect tacheté et flou des travées osseuses.

Une ligne épiphysaire mousse.

Les points d'ossification du poignet manquent.

Les métatarsiens, dans leur extrémité proximale sont mous.

20 avril. — La bronchite persiste avec température à 39°.

21 avril. — *Radiographie*. L'opacité du radius et du cubitus montre une plus grande densification. Tendance nette vers la guérison.

26 avril. — Il existe encore un peu de craniotabès.

28 avril. — *Radiographie* :

Les travées osseuses apparaissent plus nettes. Le point d'ossification cubital devient perceptible. La limite du cartilage des os reste floue, pendant que d'épaisses travées calcaires se montrent à l'extrémité du radius.

Le rachitisme est en voie de guérison.

10 mai. — Les os sont durs.

Radiographie. — Travées osseuses régulières, zone épiphysaire épaisse, encore dentelée.

A la place de l'ancienne ligne épiphysaire s'est glissée par place une deuxième zone de calcification épaisse, mais encore irrégulière.

Le dosage du phosphore dans le sang a donné en milligrammes par litre de sérum sanguin :

11 avril : 18.	20 avril : 32.	26 avril : 52,5.
	10 mai : 50.	

OBSERVATION II (Hottinger.)

23 mars 1927. — Enfant de 4 mois, pesant 6.830 grammes et suivie à la Polyclinique depuis sa naissance.

Depuis 3 mois, un rachitisme s'est installé.

A l'examen, on retrouve un rachitisme sévère en évolution avec exophtalmie.

Cyphose.

Hypertrophie du crâne.

Elargissement des épiphyses.

Chapelet costal.

Craniotabès.

Manque de rigidité des membres inférieurs.

Sueurs.

La radiographie montre un rachitisme en pleine évolution.

L'examen du sang donne :

Phosphore : 32.

Calcium : 125.

Pendant 5 semaines, l'enfant est mise à 3 milligrammes d'ergostérine irradiée de Merck, dans un support de beurre de cacao.

Au bout de 3 semaines, le craniotabès n'existe plus, et la plupart des os se sont consolidés.

Deux semaines plus tard, les sueurs ont disparu, l'exophthalmie a bien diminué.

La radiographie montre enfin une récalcification nette et récente.

Dans le sang on trouve :

Phosphore : 55.

Calcium : 123.

OBSERVATION III (De Hottinger).

22 mars. — Nourrisson de 3 mois pesant 5.650 grammes et présentant un rachitisme récent en évolution.

A l'examen on constate :

Une hernie ombilicale.

Un craniotabès.

Un léger épaississement des épiphyses.

Des sueurs abondantes.

De l'hypotonie musculaire.

Un chapelet costal.

Un manque de rigidité des membres inférieurs.

La radiographie montre un rachitisme récent et net.

Le dosage du phosphore et du calcium du sang monte.

Phosphore : 37.

Calcium : 115.

Pendant cinq semaines, l'enfant est mis à 2 milligrammes

par jour d'ergostérine irradiée (Vigantol) dans un support de beurre de cacao.

On note alors une amélioration. Tous ses os se sont durcis en même temps, et les sueurs ont disparu.

La radiographie montre une récalcification récente.

Le laboratoire donne :

Phosphore : 62.

Calcium : 113.

OBSERVATION IV

(Service de M. le professeur Nobécourt.

Observation recueillie par MM. Pretet et Kaplan.)

Enfant R... Simone, 22 mois, entre aux Enfants-Malades parce qu'elle ne peut marcher, le 13 février 1928.

Elle a été élevée au biberon, en nourrice. Sa croissance a été très retardée. La première dent a apparu à 15 mois.

Aucune hérédité pathologique.

A son entrée, l'enfant pèse 7 kg. 800, elle est bien éveillée, dit quelques mots, mais ne peut tenir sur ses jambes.

Le squelette présente les déformations caractéristiques du rachitisme : incurvation des tibias, bourrelets sus-malléolaires, chapelet costal. Fontanelle antérieure non soudée, cranio-tabès le long des scissures, 8 dents.

Examen par ailleurs, normal.

La radiographie confirme l'examen clinique et montre :

1° Défautes d'intensité des ombres osseuses par décalcification, avec taches claires isolées dans l'os ;

2° Elargissement des extrémités diaphyso-épiphysaire, avec excavations en forme de cupules.

2° Irrégularité de la ligne d'ossification qui est floue, et élargie.

Du 21 février au 25 avril, l'enfant reçoit d'abord 3 milligrammes, puis 5, puis 6 et enfin 8 milligrammes d'irrastérine par jour.

Le traitement est repris du 14 au 31 mai.

L'enfant n'a reçu aucun autre traitement. Elle a toujours très bien pris et supporté la médication.

Rapidement son état s'est amélioré. A la fin de mars, elle se tient debout dans son berceau, 7 semaines après le début du traitement, elle fait ses premiers pas, et continue à marcher.

Son poids augmente normalement.

La fontanelle antérieure est presque fermée. Il n'y a plus de craniotabès.

Les déformations osseuses se sont beaucoup améliorées. L'enfant a eu deux dents depuis son entrée à l'hôpital.

L'examen radiographique confirme l'examen clinique:

1° Les zones de décalcification sont en voie de disparition. Il y a disparition des taches claires;

2° Les déformations en cupules des extrémités diaphysaires ont disparu;

3° La ligne dia-épiphysaire est plus nette et l'incurvation a disparu.

Les doses de calcium et de phosphore anorganique du sérum sanguin, sont pour 1.000 cc.

	P	Ca
	—	—
1 ^{er} mars.....	32	98
8 avril.....	41	106
1 ^{er} juin.....		105

OBSERVATION V

(MM. Pretet et Kaplan).

Enfant Qev... André entre aux Enfants-Malades le 20 février 1928, à l'âge de 32 mois, pesant 9 kg. 500. Il ne marche pas.

Nourri au sein pendant 1 mois, puis ensuite au lait de

vache, il a eu sa première dent à 4 mois 1/2, la rougeole à 7 mois, sans complications, la varicelle à 1 an. Il n'y a pas d'hérédité pathologique.

On note à son entrée, des signes très nets de rachitisme : thorax en entonnoir, membres inférieurs incurvés, gros bourrelets sus-malléolaires, fontanelle antérieure non soudée.

Autres appareils normaux.

La radiographie confirme l'examen clinique :

Au niveau du poignet, on note : l'élargissement et la déformation en cupule très marquée, avec incurvation et déformation de la ligne d'ossification dia-épiphysaire des radius et des cubitus.

L'enfant reçoit de l'irrastérine.

Du 29 février au 3 juin, il ingère 3 mmgr. puis 6 mmgr. chaque jour d'ergostérine irradiée.

Pendant ce traitement, l'enfant a fait des poussées fébriles de rhino-pharyngite, mais la médication a cependant été continuée sans accidents.

L'amélioration est rapide. Dès le 15 avril, l'enfant commence à marcher. En juin, les signes osseux sont très améliorés, le poids est à 10 kg. 500, le petit malade marche très facilement, et est gai et agile.

La radiographie montre une image squelettique, redevenue normale. Il y a donc eu des progrès considérables. L'élargissement et la déformation des extrémités osseuses a disparu, la ligne d'ossification est normale.

L'examen du sang a donné successivement pour 1.000 cc. de sérum :

	P	Ca
	—	—
20 février.....	36	108
19 mars.....	39	
8 avril.....	47	114

OBSERVATION VI

Enfant traitée dans le service de M. le Dr Aviragnet
et observée avec M. le Dr Semelaigne).

Georgette L..., 9 mois.

Entrée aux Enfants-Malades, à la nouvelle crèche le 12 mars
1928, pesant 4.480.

Née à terme, l'accouchement a été normal, l'enfant pesait
1.250 grammes à sa naissance. Elle a été sevrée le surlen-
demain de sa naissance, et nourrie au lait de vache.

On ne relève aucune maladie jusqu'à son entrée à l'hôpi-
tal.

Elle augmentait peu de poids, mais régulièrement. Elle
prenait bien ses biberons.

Antécédents héréditaires :

Mère bien portante.

A eu 3 enfants, de deux pères.

Les deux premiers, jumeaux, sont morts à la naissance.

Père est d'origine tuberculeuse.

Il a eu une pleurésie en 1927 et continue à tousser.

L'enfant entre pour douleur et tuméfaction du bras gauche.
Cet épisode a débuté il y a 3 semaines. L'enfant ne remuait
plus son bras, et pleurait quand on lui touchait.

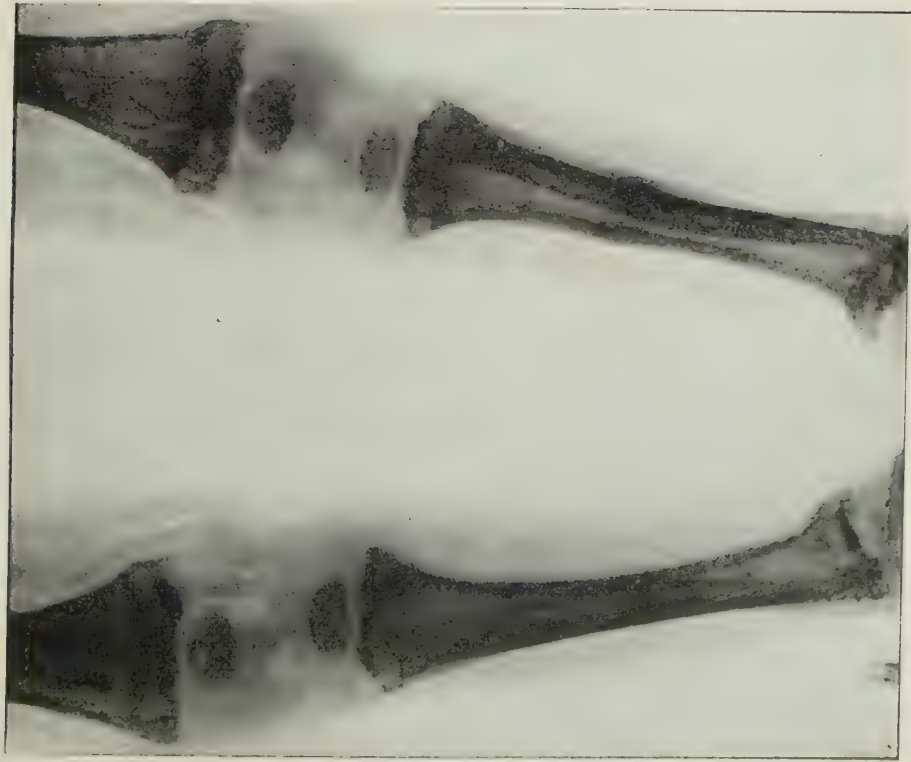
De plus, le bras grossissait et devenait rouge.

Les parents conduisent l'enfant à un guérisseur. Celui-ci
fait des massages, sans rien améliorer.

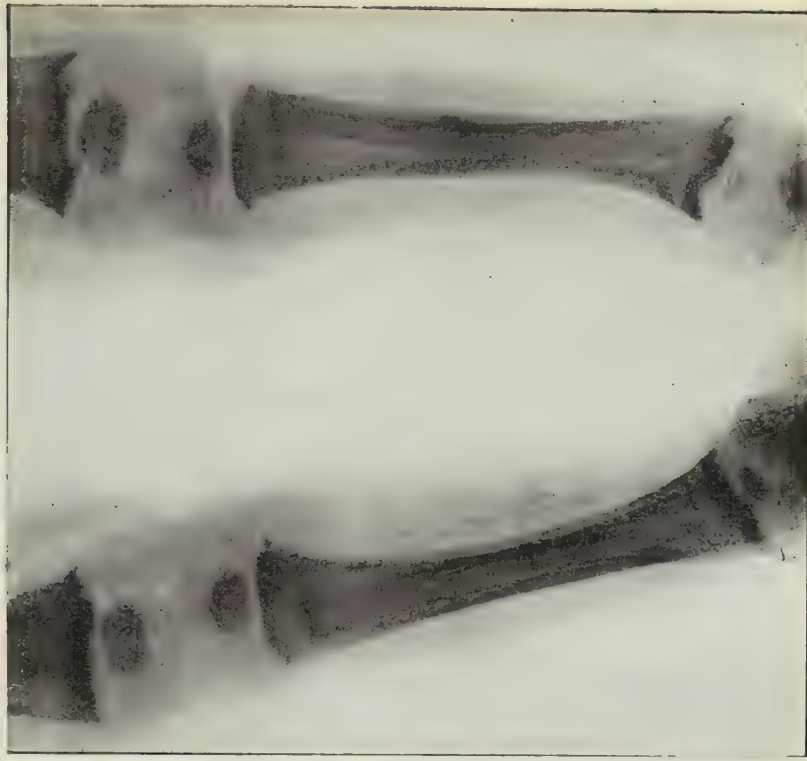
A son entrée, l'enfant présente un rachitisme grave, avec
fractures multiples. Elle est hypotonique et hypotrophique.
La fontanelle antérieure est encore largement ouverte.

L'enfant n'a pas de dents.

De plus, elle a des abcès multiples avec température à
38°1, qui 8 jours après son entrée, s'élève à 42°2.



Georgette L. — Membres inférieurs, 16 mai 1928.



Georgette L. — Membres inférieurs, 16 juin 1928.

A ce moment l'enfant a un foyer de broncho-pneumonie gauche extrêmement sérieux, et elle maigrit.

On traite les abcès par des injections de Propidon, l'affection pulmonaire se guérit.

Au début d'avril, on fait des radiographies du squelette, on fait un examen de sang, et on traite l'enfant avec de l'ergostérine irradiée.

On donne deux séries de 4 mmgr. d'ergostérine irradiée par jour, de 3 semaines chacune.

Le premier dosage de Ca = 74 mmgr.

L'état de l'enfant est considérablement amélioré, tant au point de vue local, qu'au point de vue général. L'appétit réapparaît, l'enfant qui était inerte, et geignant de son lit, devient gaie, aimable, s'intéresse à ce qui l'entoure.

Au début de juin 1928, elle est rendue à sa mère, pesant 5.400, avec un changement complet dans son état, et une guérison clinique apparente, confirmée par l'examen radiographique.

Ca = 96 mmgr.

Radiographie.

Avril 1928. — Fractures multiples des diaphyses humérales et tibiales.

Altération considérable du squelette, surtout aux extrémités inférieures des radius et des cubitus, des tibias et des péronés.

Défaut de calcification. Les ombres osseuses apparaissent irrégulières dans leur opacité, et sont parsemées de taches claires disséminées.

L'extrémité inférieure des os longs est floue, déformée en forme de cupule. La ligne diaphyso-épiphysaire peu nette, est fortement élargie.

Juin 1928. — Très grande amélioration du squelette.

Les fractures sont soudées.

Les déformations osseuses ont presque complètement disparu.

Les taches claires ne sont plus visibles, grâce à leur récalcification.

Les extrémités diaphysaires du radius et du cubitus, de l'humérus, des tibias et des péronés, sont devenues nettes, et ne sont plus élargies.

Nous n'avons malheureusement pas pu suivre cette enfant depuis cette époque, les lettres de convocation étant restées sans réponse.

OBSERVATION VII

(Observée avec M. le Dr Cros-Decam).

Jean H..., 1 an.

Enfant jumeau, né à terme, pesant 3.100. Accouchement normal.

Parents bien portants.

A été nourri au sein jusqu'à 8 mois, sans aucun incident.

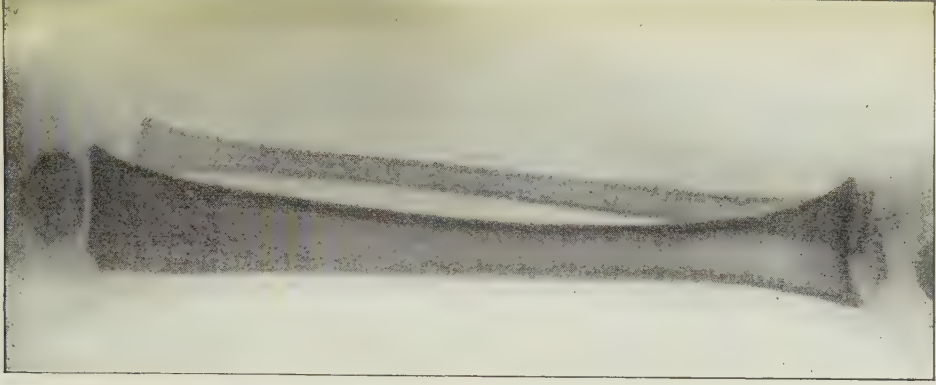
A 8 mois, est sevré et reçoit une alimentation insuffisante.

A 9 mois, coqueluche banale. A la suite l'enfant est suivi à la consultation de Bretonneau jusqu'à 10 mois, mais il n'est pas question de rachitisme. On change l'alimentation, qui se rapproche alors sensiblement de la normale.

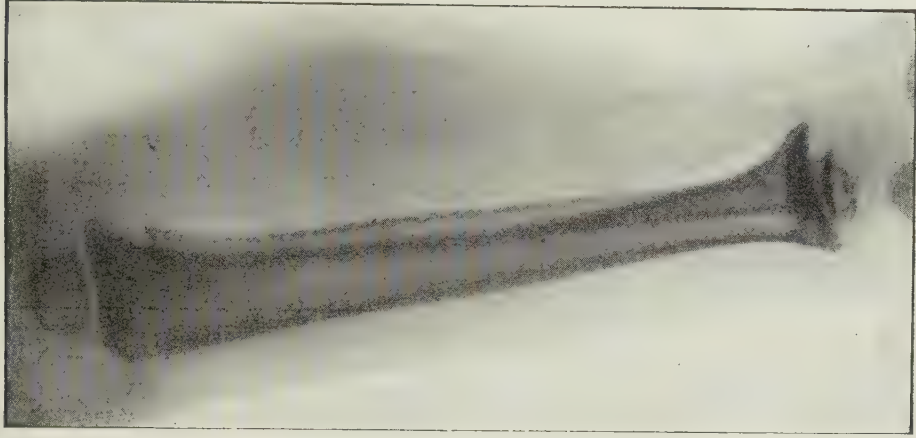
A 1 an, l'enfant vient à la consultation de nourrissons et présente alors de gros signes de rachitisme, caractérisés par :

Une extrême pâleur, une hypotonie musculaire, considérable qui ne permet pas à l'enfant de se tenir assis, ni de se redresser.

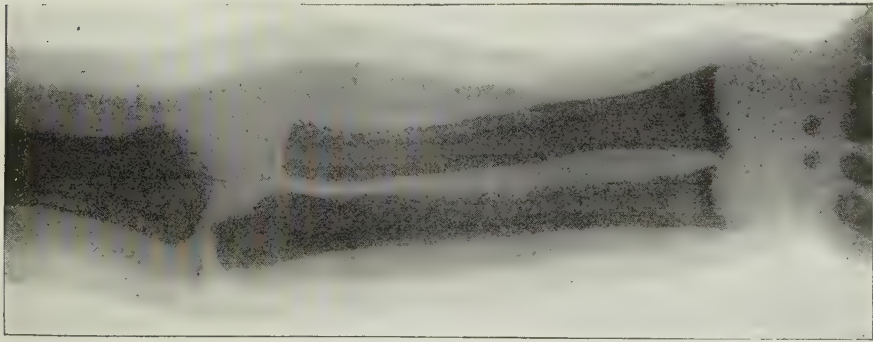
L'abdomen est volumineux, les membres inférieurs sont incurvés, les poignets et les chevilles présentent un gros bourrelet sus-malléolaire. Il y a de plus un chapelet costal.



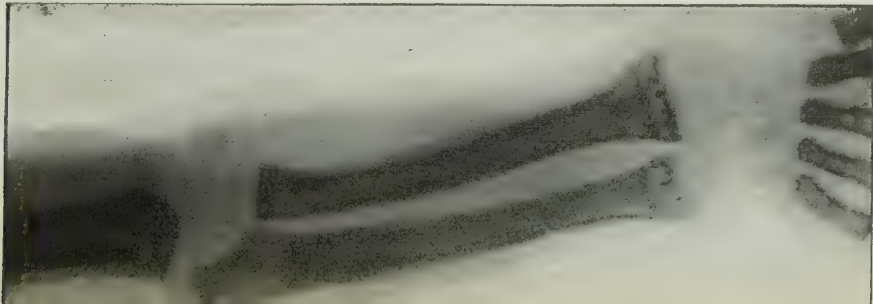
Roland D. — Jambe
14 septembre 1928.



Roland D. — Jambe
29 juin 1928.



Georgette L. — Bras
16 juin 1928.



Georgette L. — Bras
16 mai 1928.

La fontanelle est largement ouverte.

Les autres organes sont normaux.

L'enfant pèse 8.460 et a 2 dents.

Une radiographie des membres est pratiquée. Elle montre : une décalcification considérable des os des membres supérieurs et inférieurs.

L'extrémité inférieure des radius et des cubitus, des tibias et des péronés est très élargie, d'aspect flou, avec déformations en forme de cupule, très caractéristiques.

Il y a de plus une incurvation très prononcée des membres inférieurs.

L'enfant est mis au début de juin à un régime alimentaire plus riche en vitamine A, et en même temps, on institue un traitement par l'ergostérine irradiée, qui est donnée en ingestion à la dose de 4 mgr. par jour.

2 juillet. — L'amélioration est très légère. Cependant l'enfant est plus vif, a une tendance à mieux se tenir, et il est un peu moins pâle.

L'anorexie a disparu.

On continue le traitement par l'ergostérine irradiée, aux mêmes doses pendant 1 mois encore.

On l'interrompt pendant les mois d'août et de septembre.

Octobre 1928. — L'enfant est revu à cette époque, mais est insuffisamment amélioré.

L'ergostérine irradiée est de nouveau ordonnée pendant 3 semaines, à deux reprises, avec repos de 15 jours.

Placé à Antony, au moment d'un accouchement de sa mère, l'enfant y contracte de l'impétigo et fait une chute de poids de 400 grammes en peu de temps.

Lorsqu'il est revu le 24 décembre, on note chez l'enfant une amélioration assez nette.

L'hypotonie et la pâleur ont beaucoup diminué.

La fontanelle est fermée, l'incurvation des membres inférieurs a beaucoup diminué.

En janvier 1929, l'enfant marche presque complètement, il a 10 dents, la force musculaire s'affirme. Poids 10.500.

Une radiographie à ce moment, montre une amélioration considérable de l'état du squelette.

Les os ne présentent plus de zones de décalcification. Les régions dia-épiphysaires ont repris un aspect normal. Il y a une accentuation de l'opacité osseuse. Les déformations en forme de cupules n'existent plus, les membres inférieurs sont bien redressés.

En somme, guérison clinique de ce rachitisme très accentué, il persiste toutefois un peu d'hypotonie et de la pâleur.

OBSERVATION VIII

(Observée avec M. le Dr Cros-Decam).

Pierre H..., 1 an.

Frère jumeau de l'enfant dont nous venons de citer l'observation précédemment.

Il pèse à 1 an 8.060, et présente un rachitisme encore plus accentué que son frère.

Il a les mêmes antécédents que son frère, et subit un traitement identique de juin 1928 à janvier 1929.

Les résultats, soit cliniques, soit radiographiques confirment une amélioration considérable.

On doit noter cependant, que la pâleur est encore très accentuée.

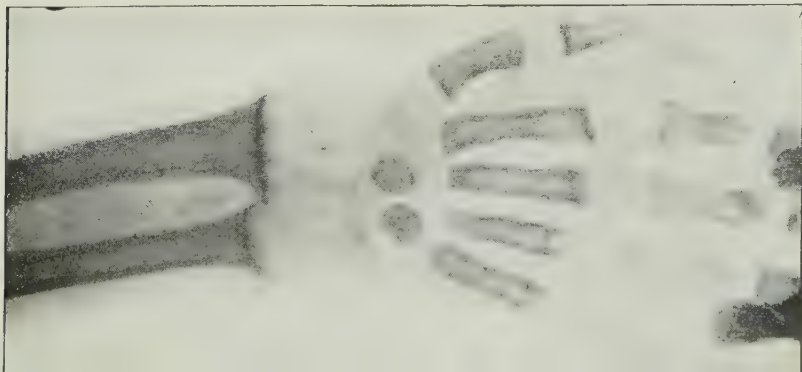
Chez ces deux enfants, l'opposition de la mère n'a pas permis de faire d'examen de sang.

OBSERVATION IX (personnelle).

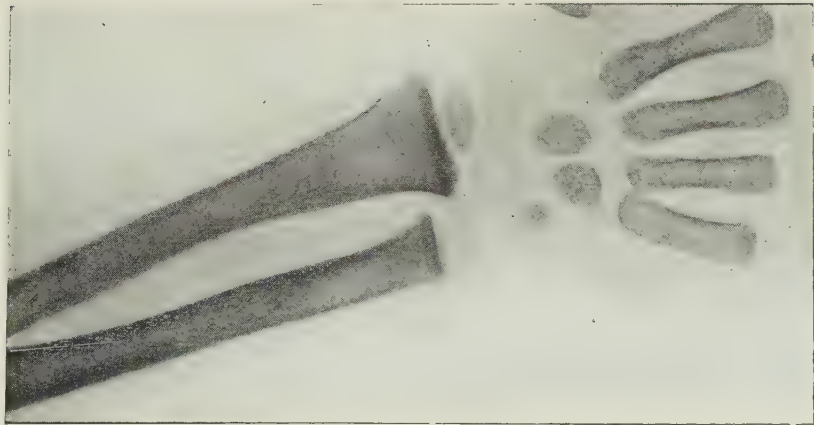
Roland D..., 18 mois.

Cet enfant est né à terme, pesant 3.400.

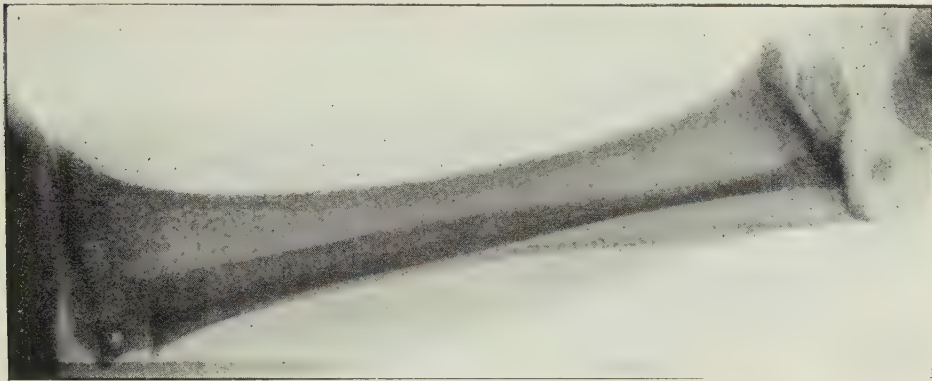
Il a été élevé au sein jusqu'à 10 mois, dans d'assez bonnes



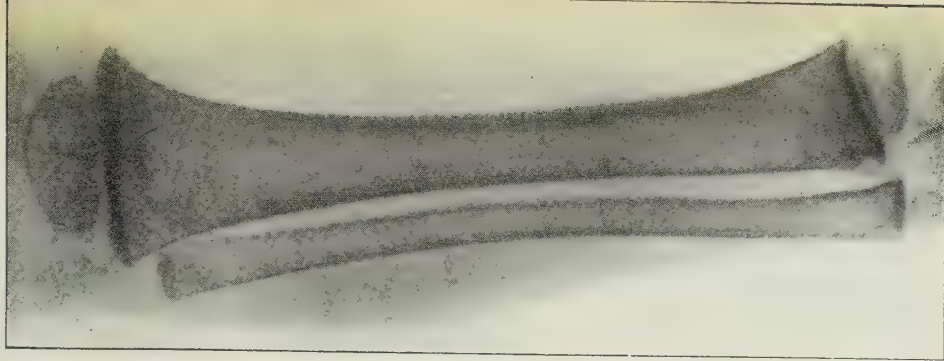
Jean H. — Bras
12 juin 1928.



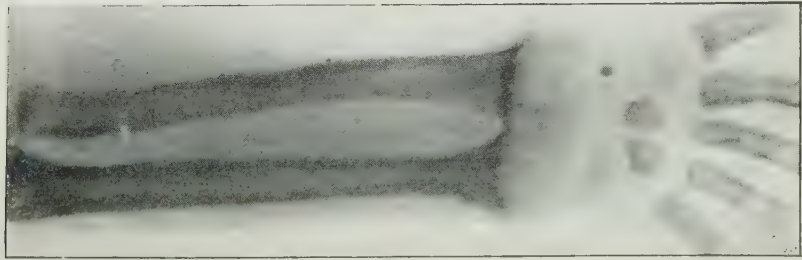
Jean H. — Bras
5 janvier 1929.



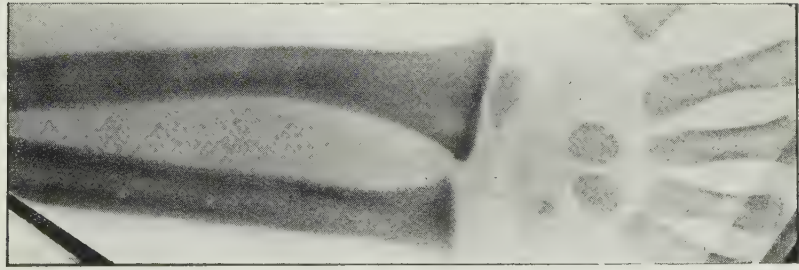
Jean H. — Jambe
12 juin 1928.



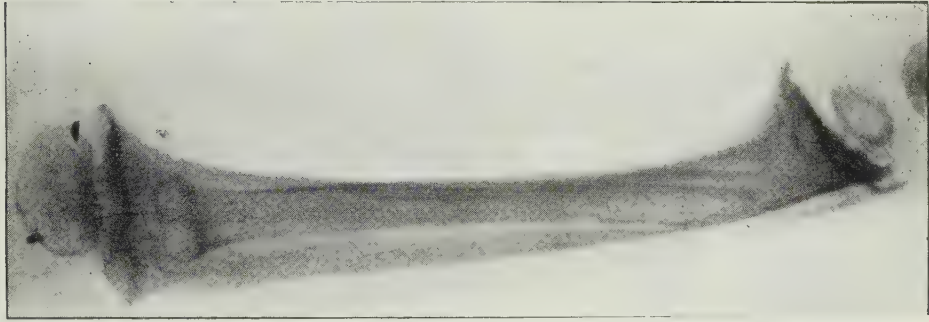
Jean H. — Jambe
5 janvier 1929



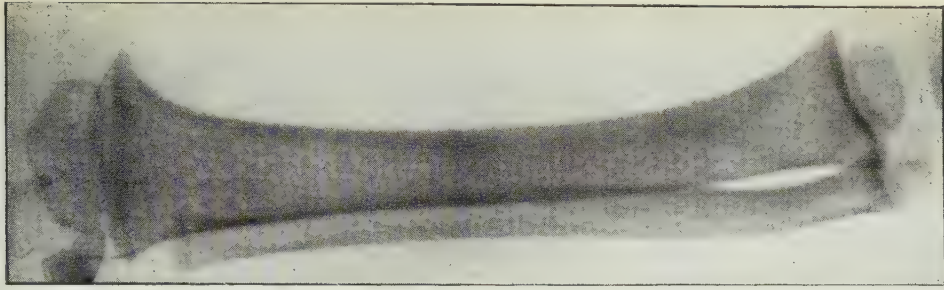
Pierre H. — Bras
12 juin 1928.



Pierre H. — Bras
5 janvier 1929.



Pierre H. — Jambe
12 juin 1928.



Pierre H. — Jambe
5 janvier 1929.

conditions d'hygiène, en banlieue, mais depuis le sevrage, a eu une alimentation très carencée en vitamines A et D.

Dans ses antécédents, on relève seulement une petite bronchite à l'âge de 8 mois, et un léger épisode diarrhéique au moment du sevrage.

Les parents sont bien portants, n'ont pas d'autre enfant. Nous voyons cet enfant pour la première fois en juin 1928 à l'âge de 18 mois.

Il présente alors des signes de rachitisme très nets :

Incurvation des membres inférieurs, élargissement des régions malléolaires. Chapelet costal, fontanelle non soudée. L'enfant a de plus un gros ventre.

Il a 8 dents, ne marche pas, son poids est alors de 10.200.

L'enfant est triste, ne cherche pas à jouer, présente en somme un retard très net tant au point de vue physique qu'au point de vue intellectuel.

Il a un signe de Chowstek positif, mais n'a jamais présenté d'autre signe de spasmophilie.

Un examen de sang montre :

Ca = 77 P = 42.

Une radiographie confirme l'examen clinique.

Il y a dans les régions dia-épiphysaires une zone floue de décalcification, un élargissement de la région malléolaire, une incurvation des tibias prononcée.

Nous donnons 6 mgr. par jour d'ergostérine irradiée, pendant 3 semaines, avec arrêt de 15 jours, avant de reprendre une nouvelle série de 3 semaines.

En septembre 1928, il y a une grosse amélioration à tous points de vue.

L'enfant mange très bien, est très gai, a maintenant le développement intellectuel d'un enfant de son âge.

Il commence à marcher. Sa fontanelle est complètement soudée.

Les membres inférieurs sont encore incurvés, mais très sensiblement moins qu'au début du traitement.

La radiographie confirme ce résultat.

Le traitement est continué jusqu'au début de février, par période de 3 semaines, avec intervalle de 15 jours.

OBSERVATION X (Personnelle).

René K..., 5 mois.

Cet enfant est né à terme, pesant 3.200 gr.

Il a été élevé au sein jusqu'à 4 mois, puis au lait Netslé.

On ne relève aucun antécédent pathologique chez le petit malade.

Il n'y a pas de maladies héréditaires ni nerveuses, ni autres. Mais il y a un manque complet d'hygiène.

L'enfant a grossi lentement mais a été bien portant jusqu'au milieu de juin 1928.

25 juin 1928. — L'enfant nous est amené dans une consultation de nourrissons, parce que depuis 8 jours, il présente des crises convulsives, caractérisées par de la révulsion des yeux, des mouvements de torsion des membres supérieurs, avec cyanose pendant les crises.

Il n'y a ni morsure de la langue, ni relâchement des sphincters.

Ces crises se présentent plusieurs fois par jour, et durent de 3 à 7 et 8 minutes. Ensuite l'enfant s'endort et reste très pâle.

Il refuse absolument ses biberons et a perdu 500 grammes en 8 jours, sans troubles digestifs.

L'examen de tous les appareils est normal.

Le médecin appelé a pensé à une pie-mérite bacillaire, mais la ponction lombaire a amené un liquide céphalo-rachidien normal.

Le signe de Chowstek est fortement positif. On ne trouve pas le signe de Weiss.

Le poids de l'enfant est ce jour de 5.300 gr.

Le dosage du calcium sanguin donne 72 mgr. par litre, le dosage du phosphore anorganique donne 41 mgr.

Nous donnons à l'enfant de l'ergostérine irradiée :

Pendant 8 jours..... 3 mgr. par jour

Pendant 15 jours..... 4 mgr. par jour

Les cinq jours qui suivent le début du traitement, l'enfant a encore des crises convulsives, mais plus espacées. Il est toujours anorexique.

Puis les convulsions disparaissent complètement, l'enfant prend volontiers ses biberons.

20 juillet. — Le poids est à 6.000 gr. Le petit malade est gai, essaie de se tenir assis dans son lit.

Ca = 78. P = 52.

Pendant 3 semaines encore, nous donnons 5 mgr. par jour d'ergostérine irradiée.

22 août. — Le poids est de 6.650 gr.

L'enfant a très bon aspect, il a une dent. Il s'alimente très bien, et prend avidement ses biberons et sa bouillie.

On observe la guérison clinique.

Le signe de Chowstek, qui persistait le mois précédent, a complètement disparu.

Ca = 92. P = 61.

Depuis l'enfant s'est toujours bien porté.

OBSERVATION XI (Personnelle).

Geneviève S..., 11 mois.

Il s'agit d'une enfant née à terme, pesant 3.450 gr., fille unique de parents très bien portants.

Elle a été élevée au sein jusqu'à 8 mois, puis au lait de vache, avec bouillies.

A 4 mois elle a présenté une bronchite légère, qui n'a pas laissé de traces.

Elle a eu sa première dent à 6 mois 1/2, et actuellement, a 5 dents de bonne qualité.

11 juillet 1928. — Elle est amenée à notre consultation de nourrissons, pesant 8.500 gr. et ayant eu la veille, du spasme de la glotte. Dans la nuit, elle a eu quelques mouvements saccadés des membres, en même temps que de la révulsion des yeux.

Nous trouvons un *signe de Chowstek* et un *signe de Weiss* très positifs.

L'examen de tous les autres organes est absolument normal.

L'examen du sérum sanguin donne :

$$\text{Ca} = 74. \quad \text{P} = 42.$$

Cette enfant reçoit 5 mgr. d'ergostérine irradiée pendant 10 jours, puis 6 mgr. pendant 20 jours.

Il y a encore une ébauche de spasme glottique, trois jours après la première crise, puis tout redevient normal.

31 juillet. — La petite malade a très bel aspect.

Le signe de Chowstek est très atténué.

On ne retrouve plus le signe de Weiss.

$$\text{Ca} = 83. \quad \text{P} = 61.$$

On donne pendant 20 jours encore 6 mgr. d'ergostérine par jour.

1^{er} septembre. — Le signe de Chowstek a complètement disparu.

L'enfant a 3 autres dents. Elle commence à marcher et est très gaie.

Son poids est de 9.225 gr.

$$\text{Ca} = 97. \quad \text{P} = 58.$$

Comme doses d'entretien, on lui donne encore, à trois reprises, 3 mgr. d'ergostérine irradiée pendant 20 jours.

Il ne s'est jamais produit de nouveaux accidents de la série tétanique.

OBSERVATION XII (Personnelle).

Antoinette C..., 9 mois.

Enfant unique, née à terme, pesant 3.400 gr., de parents bien portants.

Aucun antécédent héréditaire ni pathologique.

A toujours été nourrie au sein. Reçoit actuellement 4 tétées et 2 bouillies.

24 mai 1928. — L'enfant pèse 8.050 gr., n'a qu'une seule dent. Elle vient pour la première fois à la consultation de nourrissons, et sa mère est bouleversée, parce que, depuis 3 jours, à l'occasion de sa dentition, l'enfant présente des crises convulsives subintrantes, caractérisées par des mouvements de torsion du tronc, de la tête, des membres supérieurs et inférieurs, de la révulsion des yeux, une pâleur impressionnante.

Ces crises se produisent 10 et 12 fois dans la journée, durent de 8 à 10 minutes et ne cèdent que difficilement aux enveloppements humides.

Signe de Chowstek et de Weiss fortement positifs.

De plus, l'enfant refuse toute nourriture, et a maigri de 250 grammes en quelques jours. Elle est très fatiguée et triste.

La mère raconte, qu'il y a deux mois, sa fille aurait eu deux ébauches très légères de spasme de la glotte, diagnostiquées par le médecin de la mairie.

L'examen du sang, fait le 24 mai donne :

Ca = 67. P = 13.

Devant la fréquence des accès, nous donnons d'emblée, 5 mgr. par jour d'ergostérine irradiée pendant 3 jours, puis 6 mgr. par jour d'ergostérine irradiée pendant 20 jours.

15 juin. — Très grosse amélioration, l'enfant n'a plus eu que 4 crises, au début du traitement.

Elle est très gaie, très vive, joue sans cesse et rit aux éclats.

Son poids est de 8.600.

Elle réclame ses bouillies à grands cris.

Le signe de Chowstek existe toujours, mais beaucoup moins vif.

Ca = 88. P = 54.

De nouveau on donne 6 mgr. par jour d'ergostérine irradiée pendant 3 semaines.

20 juillet. — L'enfant est superbe.

La dentition se fait sans nouvelles crises.

Elle a maintenant 6 dents.

Elle marche seule depuis 3 jours. Le poids est de 9.300.

On lui donne une alimentation beaucoup plus abondante et variée. Elle a un très bon appétit.

Ca = 101. P = 59.

Devant la gravité des premières crises, nous faisons continuer le traitement à doses d'entretien de 4 mgr. par jour par périodes de 3 semaines, jusqu'en décembre.

A ce moment le poids est de 13 kgr.

Une rougeole bénigne en octobre est à signaler.

OBSERVATION XIII (Personnelle).

Gilbert R..., 2 mois.

Troisième enfant né à terme, pesant 3.300.

Il n'a été au sein que quelques jours. Sa mère est morte d'embolie 8 jours après l'accouchement.

L'enfant est élevé ensuite au lait de vache, et soigné par sa grand'mère.

Il n'y a pas beaucoup d'hygiène, l'enfant est mal tenu et mal réglé.

22 septembre. — Nous le voyons à une consultation de nourrissons, pour la première fois. Il pèse 4.200.

La grand'mère nous raconte que depuis 1 mois, il présente presque tous les soirs, pendant quelques minutes, de la révulsion des yeux, s'accompagnant d'une légère torsion des membres supérieurs. Il n'y a pas d'autres troubles.

Il n'a pas été soigné jusqu'ici.

Le signe de Chowstek est positif.

Les organes sont normaux. On sent cependant le pôle inférieur de la rate.

Ca = 74. P = 47.

L'enfant reçoit 3 mgr. par jour d'ergostérine irradiée pendant 3 semaines.

L'amélioration se fait lentement. Le signe de Chowstek s'atténue tardivement.

Ce n'est qu'au bout d'une nouvelle série d'ergostérine irradiée, 4 mgr. par jour, que la guérison se fait sentir.

25 novembre :

Ca = 94. P = 55.

L'enfant pèse alors 5.900, n'a plus de crises convulsives. Il prend bien ses biberons. Nous avons obtenu une meilleure hygiène.

Il n'y a plus de signe de Chowstek.

Jusqu'à la fin de février 1929, nous faisons continuer le traitement pour consolider la guérison, mais il n'est plus fait de dosages de calcium et de phosphore anorganique.

OBSERVATION XIV

(Enfant traité dans le service de M. le Dr Aviragnet et observé avec M. le Dr Semelaigne.)

Jean B..., 8 mois, entre aux Enfants-Malades, à la Nouvelle Crèche le 7 mai 1928, pesant 6.820.

Depuis 12 heures, il est en état de convulsions généralisées subintrantes.

Il n'a pas de fièvre, pas de signe d'affection nerveuse évolutive. La fontanelle est légèrement déprimée.

L'enfant n'a pas de spasme de la glotte, pas de contractions tétaniques des extrémités.

Le signe de Chowstek est fortement positif.

On porte le diagnostic de convulsions d'origine spasmodique. Après avoir fait une prise de sang, on introduit par tubage 3 grammes de Ca Cl_2 anhydre.

Les convulsions cèdent une demi-heure après le tubage et ne se renouvellent pas.

Le dosage du Ca du sang donne :

$\text{Ca} = 68 \text{ mgr.}$

On commence le soir le traitement par l'ergostérol irradié 4 mgr. par jour pendant 15 jours.

Il y a encore quelques accès de spasme de la glotte pendant quelques jours, environ une semaine.

Le signe de Chowstek, qui était devenu négatif quelques heures après le tubage, redevient positif le lendemain, et disparaît complètement au bout de 10 jours.

L'enfant sort de l'hôpital le 26 mai, avec une guérison clinique apparente, pesant 6.600.

Le dosage du $\text{Ca} = 104 \text{ mgr.}$

OBSERVATION XV (Personnelle).

Christiane M..., 8 mois.

Il s'agit d'une enfant unique née à terme, pesant 3.250 gr. nourrie au sein pendant 15 jours seulement, puis au lait de vache.

On ne relève aucun trouble digestif, ni aucune autre maladie. Mais l'enfant est élevée dans une loge de concierge sans air, sans lumière, dans un quartier très populeux. La mère n'a pas le temps de promener son enfant, et lorsque

celui-ci nous est amené à une consultation de nourrissons.

Le 25 juin 1928. — Nous nous trouvons en présence d'un bébé pesant 6.700 à 8 mois, hypotrophique, se tenant mal, n'ayant pas de dent, indifférent à ce qui l'entoure.

Le foie et la rate sont normaux.

Il a une ration alimentaire de 150 grammes de lait pur 6 fois en 24 heures. Mais il est anorexique et finit rarement ses biberons.

De plus, depuis 15 jours, il a présenté 5 crises convulsives, qui ont beaucoup effrayé la mère, caractérisées par de la pâleur, de la révulsion des yeux, des mouvements de torsion des membres.

Ces crises ont eu une durée de 2 à 3 minutes, sont survenues à des horaires variés, la dernière, la veille du jour où on nous a amené l'enfant.

Nous trouvons un signe de Chowstek et un signe de Weiss très positifs.

Il n'y a pas de signes de rachitisme.

Le dosage du calcium et du phosphore anorganique du sérum sanguin donnent :

Calcium = 68 mmgr. par litre ; Phosphore = 32 mmgr. par litre.

Nous donnons à cet enfant de l'ergostérine irradiée en solution huileuse pendant 3 semaines, soit :

3 mmgr. par jour pendant 7 jours

4 mmgr. par jour pendant 7 jours.

5 mmgr. par jour pendant 7 jours.

31 juillet. — Le poids de l'enfant est de 7.750.

L'anorexie a disparu, les biberons sont bien pris ainsi que la bouillie que l'on a commencé à donner nous trouvons un bébé beaucoup plus gai, se tenant bien. Il n'y a pas eu d'autres crises convulsives.

Le signe de Chowstek est très atténué, on ne retrouve plus le signe de Weiss.

Calcium = 82 ; Phosphore = 47

Pendant 3 semaines encore, l'enfant reçoit de l'ergostérine irradiée.

5 mmgr. par jour pendant 10 jours.

6 mmgr. par jour pendant 10 jours.

4 septembre. — Le poids est de 8.500 le nourrisson à 10 mois 1/2 environ. Elle n'a jamais eu de nouvelles crises de spasmophilie.

Deux incisives médianes supérieures sont sorties et les inférieures apparaissent, sans aucun trouble.

L'enfant est complètement transformée, très gaie, très vive, cherchant à sortir de son berceau.

L'appétit est très bon. Les bouillies, potages, jus de viande sont toujours absorbés en totalité.

Le dosage du Ca = 98 ; P. = 55.

Nota. — Les radiographies ont été faites par MM. les Docteurs Duhem et Lepennetier, électro-radiologistes des hôpitaux.

AUTRES INDICATIONS

Le traitement par l'ergostérine irradiée, présente d'autres indications, mais que nous n'avons pas expérimentées nous-même.

1^o Dans le traitement de l'*ostéomalacie*, on rapporte des observations très intéressantes de guérison.

On sait que dans cette affection, à pathogénie peu connue, les symptômes se manifestent par des déformations, amenées par une malléabilité particulière du tissu osseux. Le métabolisme du calcium y est très troublé.

Connaissant l'action de l'ergostérine irradiée, sur le relèvement, dans l'organisme, du taux du calcium, il était logique de songer à l'employer dans le traitement de l'*ostéomalacie*.

Hottinger rapporte 4 cas de guérison ou d'amélioration très nette.

Dernièrement encore, Goldstein, de Vienne, a traité avec succès, un homme de 65 ans, et n'a pas observé d'accidents d'hypervitaminose, malgré les fortes doses d'ergostérine irradiée employées.

Dans plusieurs services hospitaliers parisiens, il y a actuellement des cas d'amélioration très certains, s'acheminant vers la guérison.

Il est nécessaire d'employer des doses d'ergostérine irradiée élevées et longtemps répétées.

2° Dans le traitement *des fractures*, les résultats obtenus ont été satisfaisants.

L'absorption d'ergostérine irradiée aide à la calcification, et à la formation du cal ; sans que l'on ait observé jusqu'ici d'inconvénients.

Il y a peu d'observations publiées jusqu'ici, les expériences sont surtout celles de laboratoire, cependant nous savons que dans plusieurs services de chirurgie de Paris, il est fait actuellement des essais très sérieux.

3° Enfin, dans le traitement de certaines *affections dentaires*, nous insistons sur l'action préventive et curative de l'ergostérine irradiée. C'est dans les cas de processus de décalcification, tels qu'ils se présentent dans le jeune âge, au cours de la grossesse, ou au cours de la tuberculose.

Mellamby a fait de nombreux essais cliniques dans ces cas, et a, presque toujours, obtenu d'excellents résultats.

Dans tous les cas, il est utile, lorsque l'on a constaté une guérison clinique apparente, de continuer pendant quelque temps encore, un traitement d'entretien qui consolidera la guérison.

CONCLUSIONS

L'ergostérine irradiée constitue un agent thérapeutique très précieux du rachitisme et de la tétanie. Son action est caractérisée par plusieurs effets :

1° Son action essentielle est de faire remonter rapidement à la normale le taux du calcium et du phosphore anorganique sanguins ;

2° La radiographie montre une tendance constante vers la récalcification de l'os ;

3° Cliniquement, l'action se traduit par une amélioration rapide de l'état général ;

4° Dans le rachitisme, l'absorption d'ergostérine irradiée arrête rapidement l'évolution de la maladie, par la récalcification des parties osseuses malades.

L'hypotonie musculaire est également très améliorée.

5° L'ergostérine irradiée agit pourtant plus lentement sur les déformations osseuses et sur l'anémie globulaire si le rachitisme est évolutif ;

6° Elle n'agit pas du tout sur les déformations du rachitisme fixé, non évolutif ;

7° Dans la tétanie, l'ergostérine irradiée constitue un remède très efficace et très rapide. Ingérée à doses suffisantes, elle supprime les accidents de la

tétanie, notamment les spasmes de la glotte et les convulsions ;

8° Dans l'ostéomalacie, les auteurs étrangers et quelques auteurs français rapportent des observations, dans lesquelles, avec des traitements assez prolongés par l'ergostérine irradiée, ils ont obtenu de véritables guérisons ;

9° Dans les fractures, l'ergostérine irradiée s'est montrée un précieux adjuvant par son action sur la récalcification, hâtant ainsi la formation du cal ;

10° L'ergostérine irradiée nous paraît donc avoir une action parallèle à celle des rayons ultra-violets, aussi efficace et aussi rapide que celle-ci, sur la calcification des os rachitiques et les accidents tétaniques, moins efficace et surtout moins rapide pourtant, sur l'anémie et l'hypotonie rachitiques ;

11° Nous croyons qu'aux doses de 4 à 6 mmgr. *pro die*, données d'une façon discontinue, comme nous l'avons fait, par périodes de 15 jours ou 3 semaines, séparées par des périodes de repos, les accidents d'hypervitaminose, signalés à l'étranger, ne sont pas à craindre ;

12° La dose utile thérapeutique, ne nous semble pas devoir être très élevée. Mieux vaudrait prolonger le traitement que de donner des doses massives, qui peut-être sont la cause des accidents signalés par quelques auteurs. La dose de 4 à 6 mmgr. par jour, nous a donné les meilleurs résultats ;

13° La thérapeutique par l'ergostérine irradiée n'a pas pour but de supplanter la thérapeutique par les

rayons ultra-violets, mais elle constitue un traitement beaucoup moins onéreux, tout en donnant des résultats similaires. De plus, elle permet de traiter les petits rachitiques et les tétaniques dans des milieux ou des localités où la thérapeutique par les rayons ultra-violets rencontre des difficultés qui rend leur application impossible.

Vu : le Président de la thèse,

M. LABBÉ.

Vu : le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.



BIBLIOGRAPHIE

- Adam (A.)*. — *Klinis. Woch.*, 1927, 6, 1289.
 — *Chem. Zentr.*, 1927, 1365.
- Aengenendt*. — *Münch. Mediz. Wochensch.*, 29 juin 1928.
- Anderson*. — *J. biol. Chem.*, 1927, 71, 407.
- Armand-Delille et Bertrand*. — *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 6 juillet 1928.
- Aviragnet*. — *Soc. pédiatrie*, 19 juin 1928.
- Bacharach (A. L.)*. — *Quart. J. Pharm.*, 1928, 1, 49.
- Bamberger et Spranger*. — *Deut. med. Woch.*, 6 juillet 1928.
- Bayle (E.)*, *Fabre (R.)* et *George (H.)*. — *Bull. Soc. Chim.*, 1925, 89.
- Bahl*. — *Reitsch. f. Kinder, in Wiener Klinisch. Wochens.*, 1929, 3 janvier, 25.
 — *Klinisch. Wochens.*, 1929, 5 février, 263.
- Beck*. — *Thérapie der Gegenwenz*, avril 1927, sept. 1927.
- Beumer et Falkenheim*. — *Klinisch. Wochensch.*, 23 avril 1927, 23 août 1927.
- Beumer*. — *Munich. med. Wochens.*, 1925, 1585, 72 ; 1926, S. 1962, n° 42 ; 1927, S. 798, 17 ; 1927, S. 941. 6.
 — *Monatsch. für Kinderheil*, janvier-février 1928.
- Biancani*. — *Revue d'actinologie*: 1^{re} année, n° 2, 1925, p. 67 ; 2^e année, n° 2, p. 139 et 154 ; n° 3, p. 220 et 224 ; n° 4, p. 303 et 320 ; 3^e année, n° 1, p. 102 ; n° 2, p. 179 ; n° 3, p. 272.
 — *Paris médical*, 28 janvier 1928, p. 91.
 — *Rapport société actinologie*, juin 1928.
- Bills (Charles E.)*. — *J. biol. Chem.*, 1926, 753.
 — *J. biol. Chem.*, 1927, 72.

- Bills (C. E.) et Mac Donald (F. G.).* — J. biol. Chem., 1927, LXXII 13.
- Bills (C. E.) et Honeywell (E. M.) et Mac Mair (W. A.).* — J. biol. Chem., 1928, 76, 251-62.
- Bills et Brickwedde (F. G.).* — Nature, 1928, 121, 452.
- Bills et Honeywell (E. M.).* — J. biol. Chem., 1928, novembre, 15.
- Bills et Honeywell (E.) et Warren (M.) Cot.* — J. biol. Chem., 1928, décembre, 557.
- Birkholz.* — Monatsch. f. Chrenheilk und laryngo Rhin, 1928, n° 2.
- Bond.* — Brit. med. Jour., mars 1928, 3 mars.
- Bors.* — Zentralbl. für Chirurgie, 1927, n° 51.
- Boyd (J.) et Drain (L.).* — Jour. of. Americ. med. Assoc., 1928, 9 juin.
- Brizard et Marceron.* — Monde médical, 1927, 554.
- Chick (H.), Korenchewsky et Roscoe (M.-H.).* — Bioch. Journ., 1926, XX, 622.
- Chick (H.) et Roscoe (M.-H.).* — Bioch. Journ., 1926, XX, 632.
- Cocchi, Cesare.* — Spumentale, 1926, 80.
- Mac Collum, Summonds, Shipley et Park.* — J. biol. Chem., 1921, p. 507.
- Mac Collum, Summonds, Becker (E.) et Shipley.* — Am. J. dis. Child., 1927, 33, 230.
- Coward Katharine (H.).* — Quart J. Pharm., 1928, 1, 27.
- Lancet, 1928, 6 octobre.
- Bioch. J., 1928, 22, 1221.
- Daniels, Amy L. Sarah Idell Pyle et Lela Brookes.* — Proc. Soc. Exp. biol. and Med., 1926, 23.
- Degkwitz.* — Munch. Mediz. Wochens., 1928, 21 septembre.
- Dejust, Van Stolk et Dureuil.* — Comptes rendus Ac. Sciences, 1928, 30 juillet.
- Diels et Blumberg.* — Ber. Deutsch. Gum. fcs., 1911, 44, 2848.
- Dobkevitch et Moulonguet.* — Soc. biol., 1928, 2 juillet.
- Dorée.* — Bioch. J., 1913, 7, 616.
- Dorée et Gardner.* — Proc. Roy. Soc. Lond., 1908, 80, 230.
- Dresel et Waltner.* — Fortschr. der Med., 1926, 5 octobre 1045.
- Duhem.* — Soc. pédiat., 1928, 19 juin.

- Eckstein (H.-C.).* — Journ. biol. Chem., 1925, LXIV, 797.
- Eckstein (H.-C.) et Wile (V.-J.).* — Jour. biol. Chem., 1926, LXIX, 181.
- Eichelz et Kreitmair.* — Munchen. Mediz. Wochens., 1928, 13 janvier.
- Euler Hans Von, Beth. V. Euler et Margareta Rydbom.* — Acta Med. Scand., 1928, 68, 371, 84.
- Euler (H.) Von, Lovgren (T.) et Rydbrom.* — Z. Physiol. Chem., 1927, 170, 79.
- Euler (H.-V.).* — Arkiv. Kemi. Min. Geol., 1928, 9, n° 28.
- Fabre et Simonnet.* — Soc. biol., 1926, 94, 20 mars.
- Soc. biol., 1928, 22 juin.
 - Annales de Physiologie, 1928, novembre.
 - Bull. Soc. Chim. biol., 1928, 1100.
 - Journ. pharm. et chimie, 1928, 1^{er} décembre, 489.
 - C. rendus Ac. Sciences, 1929, 28 janvier, 424.
- Falkenheim.* — Deut. Med. Wochens., 1925, septembre, 1550.
- Deut. Med. Wochens., 1927, septembre.
- Ferrier Pringle Ella.* — Lancet, 1928, 15 décembre, 1237.
- Fosbinder (R.-J.), Daniels (E.) et Steenbock (H.).* — J. Americ. Chem. Soc., 1928, 50, 923.
- Gardner.* — Bioch. J., 1921, 15, 244.
- Gaubert (P.).* — C. R. Acad. Sciences, 1908, CXLVII, 478.
- De Gennes (C.).* — Thèse Paris, 1924.
- Presse médicale, 1925, 9 septembre.
- Genoese (G.) et Zallocco (A.).* — Pediatria Rivista, 1928, 36, 917, 24.
- Gérard.* — Comptes rendus Ac. Sciences, 1892, 1895, 1898.
- Journ. Pharm. et Chim., 1895, 60.
- Golonig (J.) et Zilva (S.).* — Bioch. Jour., 1928, 22, 173.
- Goldblatt (H.) et Moritz.* — Journ. Exper. med., 1925, XLII, 499.
- Goldstein.* — Wiener Klunsh. Wochens, 14 février 1929, 102.
- Gostche (O.) et Tolnai (M.).* — Jährb. Kurderheil, 1926, 14.
- Green et Mellamby.* — Proc. Roy. Soc. med., 1923, 74.
- British. Med. Jour., 1928, 691.
 - British deutab. Jour., 1928, 769.
- Greenwald et Gross.* — Journ. biol. chem., 1925.

- Griffith (H. D.) et Spencek (C.)*. — Brit J. Actined., 1928, 3, 69.
György. — Klinisch. Wochens., 1927, 26 mars.
— Klinisch. Wochens., 1927, 6, 580, 13.
— Monates. für Kinderheil., 1928, janv. févr. Heft., Bd, 38, p. 31.
György et Popoviciu (G.). — Jahrb. Kinderheil, 1926, 22.
Halac, Elias, Erick (J.) Nassau. — Rev. Especialid. (Buenos-Ayres), 1920, 1.
Hamano. — Bioch. J., 1925, 163, 438.
Hart (M. C.), Tourtellotte (S.) et Heyl (F. W.). — J. biol. Chem., 1928, 76, 143.
Hausmann. — Hofmeister's Beiträge, 1905, 6, 567.
Harvier. — Paris médical, 1928, 1^{er} décembre.
Harvard (R. E.) et Hayle. — Bioch. Jour., 1928, 22, 713, 6.
Heilbron, Kam et Morton. — J. Soc. Chem., 1926, 45, 932.
— Bioch. Jour., 1927, 78.
— Nature, 1927, 617.
— Bioch. Journ., 1927, XXI, 1279.
— Jour. of Chem. Soc., 1927, 1284
Heilbron, Mortot (R. A.) et Sexton (W. A.). — Jour. of Chem. soc., 1928, 47.
Hess. — Am. Jour. Dis. Cheld., 1924, octobre.
Hess et Weinstock. — Jour. biol. Chem., 1925, 297.
— Jour. biol. Chem., 1925, 181.
— Jour. biol. Chem., 1925, 193.
— Proc. soc. esp. biol. méd., 1926, 407.
Hess, Weinstock et Helman. — Jour. biol. Chem., 1925, 145.
— Jour. biol. Chem., 1925, 305.
— Jour. biol. Chem., 1926, 123.
— Jour. biol. Chem., 1926, 413.
Hess et Anderson (R. G.). — Jour. biol. Chem., 1927, 651.
Hess et Lewis (J. M.). — Journ. Am. med. Ass., 1928, 15 septembre.
Heubner (W.). — Klinis. Wochens, 1929, 26 février, 407.
Holtz (Friedrich). — Deuts. Medis. Wochens., 1927, avril.
— Klin. Wochens., 1927, 6, 535.
— Klin. Wochens., 1927, 6, 12.

Hottinger. — *Klin. Wochens.*, 1926, 29 octobre.

— *Schweig. med. Wochens.*, 1926, s. 170, n° 8, 2.

— *Deut. med. Wochens.*, 1927, 9 sept., 1549.

— *Tagnug der societ. pediat. Suisse. Fribourg*, 1927, 12, 6.

— *Zeitsch. für Kinderheil*, 1927, 43, 8, Baud 43, Heft 1/2.

— *Zeitsch. für Kinderheil*, 1927, Baud 44, Heft 3/4.

Hugonnencq et Couture. — *C. rendus Ac. Sciences*, 1929, 21 janvier, 349.

Huguenin. — *Thèse fac. Méd. Paris*, 1928, juillet.

Huldschinsky. — *Monats. für Kinderheil*, 1918, janv. fév., Baud 38, Heft 1/2.

Huisberg et Roos. — *Physiol. Chem.*, 1903, 1.

Hume Eleanor (M.), *Haouah (H.) Smith et Ida Smedley Mac Lean*. — *Bioch. Jour.*, 1928, 22, 27, 33.

Hutchison et Shapleton. — *Brit. Jour. of Child. dis.*, 1924, 21 n° 18.

Janke (A.) et Lacroix (H.). — *Bioch. Zotschr.*, 1927, 190, 67-74.

Jendrassik (A.), et *Keinennyfr (A. C.)*. — *Bioch. Zotschs.*, 1927, 189.

Jefhcott, Harvey et Bacharach (Alfred-Louis). — *Bioch. Journ.*, 1926, 20.

— *Bioch. Journ.*, 1928, 22, 60.

Kirsch (W.). — *Bioch. Z.*, 1928, 196, 294.

Klinke. — *Klinisch. Wochens.*, 1928, 26 février.

Kmidson (A.). — *Science*, 1927, 66, 176.

Kmidson et Coolidge. — *Proc. soc. exp. biol. méd.*, 1927, 26, 363.

Knoflach. — *Wrener. Klin. Wochens.*, 1928, 24 mai.

Koch (C. N. et Cahan (N. H.). — *Am. J. disease Child.*, 1927, 34, 187, 97.

Kon (J. H.), *Daniels (F.) et Steenbocks*. — *J. Amér. Chem. Soc.*, 1928, 50, 2573.

Kreitmair et Moll. — *Lancet*, 1928, 13 avril.

— *Lancet*, 1928, 20 octobre.

— *Münch. Med. Woch.*, 1928, 75, 637.

— *Münch. Med. Woch.*, 1928, 29 juin.

Kreitmair, Moll et Pfannenstiel (Dr W.). — *Lancet*, 1928, 2 juin.

- Krøetz.* — *Klin. Woch.*, 1927, 18 juin, 1171.
- Lash et Behrens.* — *Deut. medis. Wochens.*, 1927, 9 sept.
- *Deut. medi. Wochens.*, 1927, 37, 1552.
- Langstein.* — *Medizin. Klinis.*, 1929, 18 janvier, 93.
- Leigh Clare (J. L.).* — *Bioch. Jour.*, 1927, 725.
- Lesné, Simon (R.), Clément.* — *Soc. pédiat.*, 1928, 20 mars.
- *Soc. pediat.*, 1928, 19 juin.
- *Presse médicale*, 1928, 3 octobre.
- *Presse médicale*, 1928, 16 novembre.
- *Médicale des Hôpitaux*, 1928, 16 nov.
- Lesné et De Gennes.* — *Monde médical*, 1927, 839.
- Levent.* — *Gazette des Hôpitaux*, 1928, 15 sept.
- Lévy-Iolal, Christon et Dalsace (Jean).* — *Soc. biol.*, 1926, 95.
- Liégeois (F.).* — *Soc. biol.*, 1928, 98, 1148, 50.
- Lifschütz.* — *Bioch. Journ.*, 1914, 62, 219.
- Looser.* — *Deut. Zeitsch. für chirur.*, 1910, 152.
- Mac Lean.* — *Bioch. Jour.*, 1920, 483.
- Mac Lean et Thomas.* — *Bioch. Jour.*, 1920, 483.
- *Bioch. Jour.*, 1927, 319.
- Marfan.* — *Soc. pédiatrie*, 1928, 19 juin.
- *Monde médical*, 1927, octobre.
- Marfan et Odier-Dollfus (Mme).* — *Paris médical*, 1927, 5 novembre.
- *Soc. pédiatrie*, 1928, 20 mars.
- Mauthner et Sinda.* — *Monatsh. chem.*, 1894, 15, 86.
- Mechia (C. I.) et Popoviciu (G.).* — *Compte rendu Soc. biol.*, 1928, 98, 405-407.
- Meisenheimier.* — *Wochens. Brau.*, 1915, 325.
- Mellamby (E.), Sung (E.M.) et Harrison (D. C.).* — *Jour. Physiol.*, 1928, 65, XXIX.
- Mellamby.* — *Lancet*, 1918, 767.
- *Lancet*, 1919.
- *Jour. of Physiol.*, 1919, 52.
- *Dental Record*, 1920, 65.
- *British dental Journal*, 1923, 1031.
- Mellamby (Mary) et See Pattison (M. B.).* — *British medical Journal*, 1924, 354.

- Mellamby (Mary)* et *See Pattison (M. B.)*. — British medical Journal, 1928, 15 décembre, 1079.
- British Dental Journal, 1926, 1045.
- Mizuko-Sunir*. — Proc. Imp. Acad. Japon., 1928, 4, 116, 9.
- Morrison (R. R.)*, *Peacock (P. R.)* et *Wright*. — Bioch. Jour., 1928, 22, 1138.
- Morton (R. A.)*. — Baillière, Tindall et Cox. Londres, 1928.
- Morton, Heilbron et Kamm*. — J. Chem. Soc., 1927, 2000.
- Mouriquand, Bernheim et Ping*. — Mouvement sanitaire, 1927, 31 mars.
- Lyon médical, 1927, 27 novembre.
- Soc. méd. hôp. Lyon, 1928, 26 juin.
- Mouriquand, Leulier, Schæn (Mlle)*. — Le lait. Lyon, 1928, février-mars.
- Mouzon*. — Presse médicale, 1927, 30 décembre.
- Presse médicale, 1928, décembre.
- Mussehl, Roscoe Hill (F.)* et *Rosenbaum (J. A.)*. — Poult. Scx., 1926, 6.
- Nelson (A. M.)* et *Steenbock (H.)*. — Journ. biol. Chem., 1925, 299.
- Neville (A.)*. — Bioch. Jour., 1913, 341.
- Nitzescu (I. I.)* et *Popoviciu (G.)*. — XII. Int. Cong. Physiol. 1926, 118.
- C. R. Soc. biol., 1926, 1301.
- Chem. Neutr., 1927, 2443.
- Nitzescu, Popoviciu et Denes Goetz (J.)*. — Bull. Soc. Chim. biol., 1927, 126.
- Nobécourt*. — Clinique médical Journal Praticiens, 1928, 21 juillet.
- Orgler*. — Klinis. Wochens, 1927, 6 août.
- Outhoux (J.)*, *Macy (I. J.)* et *Brekte (V.)*. — Journ. biol. Chem., 1928, 78, 129.
- Pal*. — Wien Klin. Wochens., 1927, 27 octobre.
- Pappenheimer (A. M.)*, *Mac Caum (G. F.)* et *Zucker (T.)*. — Journ. exper. Med., 1922, 447.
- Parsons Léonard (G.)*. — British. med. Jour., 1926, mars 519.
- Pattison*. — British med. Jour., 1926, 6.
- Pfaundler*. — Münch. med. Wochens., 1927, 659, 721.

- Pochl (R.)*. — Nach. Gesell. Wissens, Göttingen (math. physik. Klasse), 1927, 433.
- Pohl*. — Nach. Ges. Wissens. Göttingen (math. physik. Klasse) 1926, 27, 185.
- Matwewrssenschaften, 1927, 20.
- Poulssoon et Lowenskiold (H.)*. — Bioch. Journ., 1928, 22, 135.
- Prétet et Kaplan*. — Soc. pédiatrie, 1928, 19 juin.
- Prinke (G.)*. — Klin. Wochens, 1927, 18 juin.
- Randoin (Mme L.) et Lecoq (R.)*. — Ann. Falsif., 1928, 21, 68.
- Bull. Soc. Chim. biol., 1928, 506.
- Randoin (Mme) et Simonnet*. — Vol. Les Presses universitaires, 1927, 6.
- Rabl*. — Deut. Medis. Wochens., 1919, 11 janvier, 63.
- Reindel (E.) et Walter (E.)*. — Ann. Chem., 1927, 212.
- Reindel (E.), Walter et Ranch*. — Ann. Chem., 1927, 34.
- Reinitzer*. — Monatsh. Chem., 1888, 9, 421.
- Rigobello Guido*. — Rev. Sud Americana Endocrinol. numinol. Quinioterap., 1928, 11, 456, 66.
- Rohr Ferdinand et Otto Karl Schultz*. — Klin. Wochens, 1927.
- Røderer*. — Soc. méd. Paris, 1929, 8 février.
- Presse médicale, 1929, 287.
- Roussel (G.) et Guilhon (G.)*. — Comp. rendus Soc. Biol., 1928 99, 592, 4.
- Rousseau*. — Comp. rendus Soc. biol., 1924, 8 novembre 1009.
- Soc. biol., 1924, 29 novembre 1190.
- Soc. biol., 1926, 9 janvier 26.
- Rosenthal*. — Monatsch. Chem, 1922, 43, 237.
- Rosenheim*. — Bioch. Journ., 1927, 1335.
- Rosenheim et Drummond (J.-C.)*. — Bioch. Journ., 1925, 753.
- Rosenheim et Webster (T.-A.)*. — Lancet, 1925, 1025.
- Lancet, 1927, 17 sept. 622.
- Bioch. Journ., 1926, 29 avril, 537.
- Bioch. Journ., 1927, 4 avril, 111, 127, 389.
- Bioch. Journ., 1928, 22, 762, 6.
- Mature, 1927, 24 septembre.
- Rowan (W.)*. — Mature, 1928, 121, 323.

Rohmer Woringer (P.) et Andersen (Mlle). — Soc. pédiatrie, 1928, 20 mars.

Rosenow. — *Klin. Woch.*, 1927, 13 août.

Saiki et Fujimaki. — *Imp. Japanese Inst. Med. Bull. Soc., hyg. aliment.*, 1927, 15, 481.

Shear (M.-J.) et Kramer (B.). — *Journ. biol. Chem.*, 1926, 213.

Shear (M.-J.) et Kramer (B.) et Shelling D.-H.). *Journ. biol. Chem.*, 1926, 221.

Scheer. — *Mediz. Klimk.*, 1928, janvier.

Schittenhelm (A.) et Eiler (A.). — *Klin. Wochens.*, 1928, 7, 1118, 9.

Schlutz (Z. W.) et Ziegler (M. R.). — *Journ. biol. Chem.*, 1926, 415.

Schlutz, Ziegler et Morse (M.). *Journ. biol. chem.*, 1927, 209.

Schlutz et Morse. — *Am. J. Dis. Child.*, 1925, 30, 199.

Schlutz et Winterstein. — *J. physiol. Chem.*, 1906, 48, 546.

Sexton (W.). — *Bioch. J.*, 1928, 22, 1133.

Selye. — *Klin. Wochens.*, 1928, 23 septembre.

Seyderhelm et Fammann. — *Klin. Woch.*, 1927, n° 25.

Shermann (H. C.) et Pappenheimer (A. M.). — *Journ. exp. méd.*, 1921, 189.

Shohl (A. T.), Bennett (H. B.) et Weed (K. L.). — *Proc. Soc. biol. med.*, 1928, 669, 71.

— *Proc. Soc. exp. biol. and med.*, 1928, 25, 551, 4.

-- *Journ. biol. chem.*, 1928, 76, 633, 42.

Shohl et Buig. — *Journ. biol. chem.*, 1928, 79, 257, 67.

Shohl, Bennett (H.) et Bennett (K.). — *Journ. biol. chem.*, 1928, 79, 257, 67.

Simonnet. — *Conférence physiologie*, 1929, janvier.

Simonnet et Tanret (G.). — *Soc. biol.*, 1929, 23 février, 548.

Sun Ki Ay. — *Mededeel Rekys. Inst. pharm. therapeut. Onderzock*, 1927, 128, 31.

— *Chem. zentr.*, 1927, II, 1587.

Smedley Ida et Mac Lean. — *Bioch. Journ.*, 1928.

Smedley Ida, Mac Lean et Thomas. — *Bioch. Journ.*, 1920, 14, 183.

Soannes Kalharine (M.), Goan (C.) et Leigh Clare. — *Bioch. Journ.*, 1928, 22, 522, 7.

Steenbock. — *Journ. biol. Chem.*, 1925.

- Steenbook*. — Journ. biol. Chem., 1927.¹
Steenbock et Nelson. — Journ. biol. chem., 1924.
Steenbock et Black. — Journ. biol. Chem., 1924, 405.
— Journ. biol. Chem., 1925, 263.
Steenbock, Hart, Jones (E. B.) et Black. — Journ. biol. Chem., 1923.
— Journ. biol. Chem., 1925.
Stoeltzner. — Monats. für Kinderheil., 1928, janv.-fév., band 38, Heft 1/2.
Starlinger. — Deuts. med. Wochens., 1927, sept., 1553.
Stenström (Wilhelm), Anne Lohmann et Hillström (H. T.). — Proc. soc. expl. biol. med., 1928, 25, 817, 9.
Steigmann (A.). — Kolloid. z. 1928, 45, 165.
Van Stolk, Dureuil (E.) et Heudebert. — Comptes rendus Soc. biol., 1928, 183, 854.
Strote. — Klinisch. Wochens., 1928, 15 janvier.
Supplee (G. C.) et Dow (O. D.). — Am. f. Dis. Child., 1927, 34, 364-71.
Tanret (M. C.). — Comptes rendus Ac. Sciences, 1889.
— Comptes rendus Ac. Sciences, 1908.
— Annales de Phys. et chimie, 1890, 289.
— Annales de Phys. et chimie, 1908, 313.
Tanret (G.). — Paris médical, 1929, 26 janvier.
Tixier (G.). — C. rendus Ac. Sciences, 1929, 7 janvier, 206.
Vitetti Guiseppe. — Pediatra Rivista, 1928, 36, 325, 32.
Webster et Bourdillon. — Bioch. Jour., 1928, 22, 1223.
Webster et Hill. — Brit. med. J., 1925, 956.
Webster, Hill et Eidinow. — Lancet, 1924, 745.
Windaus (Adolf) et Hess (Alfred). — Machr. Ges. Wiss. Göttingen. Math. Physik. Klasse, 1926, 175, 84; 1927.
Windaus, Hess et Gertrud Prinke. — Klinis. Wochens, 1927, 27 août.
Windaus et Borgeaud. — Ann. Chem., 1928, 235.
Windaus et Grosskopf (W.). — Z. Physiol. Chem., 1922, 8.
Windaus et Brumkarsj. — Liébig's Ann., 1928, 225.
Windaus et Holtz (F.). — Nach. Gesell. Wiss. Göttingen (Math. Phys. Klasse), 1927, 217.

Windaus et Hess. — Naech. Gesell. Wiss. Göttingen (Math. Phys. Klasse), 1927.

Windaus. — Ber. Deutsch. Chem. Ges., 1906, 39, 518.

Wollmer (H.). — Deut. Medis. Wochens , 1927, 23 sept., 1634,
Monats. für Kinderheil., 1928, janv. fév., boud. 38,
Heft 1/2.

Wolckers et Blum. — Medizi. Klimk, 1927, 16 sept. 1409.

Wokes Frank. — Bioch Journ., 1928, 22, 8.365.

Wokes (F.) et Standley Gordon Willemiat. — J. Pharm. Soc.
1928, I, 188, 93.

Wright et Colebrook. — The Technique of the teat, etc. London,
1921.

*Wymam (E.), Holmes (A.-D.), Snieth (L.-V.), Stockbarger (D.-C.)
et Pigott (M.-L.).* — Am. J. dis. Child., 1927, 34, 753,
64.



